Le dépistage prénatal du syndrome de Down et d'autres aneuploïdies au premier trimestre de la grossesse

Rapport préparé pour l'AETMIS
par Alicia Framarin

Mars 2003

Québec

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par
l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS).
Ce document est également offert en format PDF sur le site Web de l'Agence.

Pour se renseigner sur cette publication ou
toute autre activité de l'AETMIS, s'adresser à :

Agence d'évaluation des technologies et
des modes d'intervention en santé
2021, avenue Union, bureau 1040
Montréal (Québec) H3A 2S9

Téléphone : (514) 873-2563
Télécopieur : (514) 873-1369
Courriel : aetmis@aetmis.gouv.qc.ca
http://www.aetmis.gouv.qc.ca

Comment citer ce document :

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS).
Le dépistage prénatal du syndrome de Down et d'autres aneuploïdies au premier trimestre de la grossesse.
Rapport préparé par Alicia Framarin.
(AETMIS 03-01). Montréal : AETMIS, 2003, xxi-84 p.

Dépôt légal
Bibliothèque nationale du Québec, 2003
Bibliothèque nationale du Canada, 2003
ISBN 2-550-40841-1
© Gouvernement du Québec, 2003

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée, à condition que la source soit mentionnée.

LA MISSION

L'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) a pour mission de contribuer à améliorer le système de santé québécois et de participer à la mise en œuvre de la politique scientifique du gouvernement du Québec. Pour ce faire, l'Agence conseille et appuie le ministre de la Santé et des Services sociaux ainsi que les décideurs du système de santé en matière d'évaluation des services et des technologies de la santé. L'Agence émet des avis basés sur des rapports scientifiques évaluant l'introduction, la diffusion et l'utilisation des technologies de la santé, incluant les aides techniques pour personnes handicapées, ainsi que les modalités de dispensation et d'organisation des services. Les évaluations tiennent compte de multiples facteurs dont l'efficacité, la sécurité et l'efficience ainsi que les impacts éthiques, sociaux, organisationnels et économiques.

La Direction

Dr Renaldo N. Battista,
président du Conseil et directeur général, médecin épidémiologue, Université McGill, Montréal

Dr Véronique Déry,
médecin spécialiste en santé publique, directrice scientifique

M. Jean-Marie R. Lance,
économiste, conseiller scientifique principal

Le Conseil

Dr Jeffrey Barkun,
professeur agrégé, Département de chirurgie, Faculté de médecine, Université McGill, et chirurgien, Hôpital Royal Victoria, CUSM, Montréal

Dr Marie-Dominique Beaulieu,
médecin en médecine familiale, titulaire de la Chaire Docteur Sadok Besrour en médecine familiale, CHUM, et chercheur, Unité de recherche évaluative, Pavillon Notre-Dame, CHUM, Montréal

Dr Suzanne Claveau,
médecin en microbiologie-infectiologie, L'Hôtel-Dieu de Québec, CHUQ, Québec

M. Roger Jacob,
Ingénieur biomédical, chef du service de la construction, Régie régionale de la santé et des services sociaux de Montréal-Centre, Montréal

Mme Denise Leclerc,
docteure en pharmacie, Montréal

Mme Louise Montreuil,
directrice générale adjointe, Direction générale des services à la population, ministère de la Santé et des Services sociaux, Québec

Dr Jean-Marie Moutquin,
médecin spécialiste en gynéco-obstétrique, directeur scientifique, Centre de recherche clinique, CHUS, Sherbrooke

Dr Réginald Nadeau,
médecin spécialiste en cardiologie, Hôpital du Sacré-Cœur, Montréal

M. Guy Rocher,
sociologue, professeur titulaire, Département de sociologie, et chercheur, Centre de recherche en droit public, Université de Montréal, Montréal

M. Lee Soderstrom,
économiste, professeur, Département des sciences économiques, Université McGill, Montréal

AVANT-PROPOS

LE DÉPISTAGE PRÉNATAL DU SYNDROME DE DOWN ET D'AUTRES ANEUPLOÏDIES AU PREMIER TRIMESTRE DE LA GROSSESSE

En 1999, le Conseil d'évaluation des technologies de la santé (CETS), devenu par la suite l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS), publiait un rapport d'évaluation des enjeux du dépistage et du diagnostic prénatals du syndrome de Down au deuxième trimestre de la grossesse. Ce rapport, préparé à la demande du ministère de la Santé et des Services sociaux, concluait, entre autres, que le dépistage prénatal sérique au deuxième trimestre est une solution de rechange moins coûteuse et plus performante que le diagnostic par amniocentèse chez les femmes de 35 ans et plus, tout comme une option valable pour toutes les femmes enceintes, quel que soit leur âge.

Les progrès scientifiques et technologiques se sont succédés de façon très rapide dans le champ du dépistage prénatal du syndrome de Down et d'autres anomalies chromosomiques et ont entraîné des changements de pratique au Québec. C'est la raison pour laquelle l'AETMIS a jugé nécessaire de s'interroger sur l'efficacité du dépistage prénatal au premier trimestre de la grossesse. Ce rapport d'évaluation aborde la question de l'efficacité du dépistage par marqueurs sériques et par échographie au premier trimestre, et celle des différents enjeux de son implantation dans le contexte québécois.

Selon l'AETMIS, bien que l'efficacité théorique du dépistage prénatal au premier trimestre de la grossesse soit satisfaisante, son efficacité réelle ou pratique reste à démontrer, comme l'indiquent les nombreuses études publiées à cet égard. Par ailleurs, on mène actuellement des études qui comparent l'efficacité du dépistage au premier trimestre à celle du dépistage au deuxième trimestre. À efficacité égale, les femmes enceintes préfèrent cependant le dépistage au premier trimestre, puisqu'il permet un diagnostic plus précoce. Dans ce rapport, on soulignera aussi l'importance de l'information à donner aux femmes afin qu'elles puissent prendre une décision éclairée.

En conclusion, compte tenu des données disponibles, l'AETMIS ne recommande pas l'implantation du dépistage prénatal au premier trimestre à large échelle au Québec. Cependant, l'Agence considère qu'il faut en évaluer l'efficacité réelle, les coûts et les modalités d'implantation par le biais de projets de recherche dans des milieux où un service de qualité peut être assuré.

En diffusant cet avis, l'AETMIS souhaite apporter un éclairage optimal aux décideurs concernés par cette problématique aux différents niveaux du réseau québécois de la santé.

Renaldo N. Battista
Président-directeur général

REMERCIEMENTS

Ce rapport a été préparé à la demande de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) par **M^me^ Alicia Framarin**, M.D., M. Sc., chercheure consultante. L'Agence souhaite souligner la contribution de M^me^ Julie Tranchemontagne et du D^r^ Wilber Deck, chercheurs consultants de l'Agence, qui en ont lu et commenté les versions précédentes.

L'Agence tient aussi à remercier les lecteurs externes qui, grâce à leurs nombreux commentaires, ont permis d'améliorer la qualité et le contenu de ce rapport.

D^r^ Ségolène Aymé
Directeur de recherche, Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), Paris

M^me^ Lola Cartier
Conseillère en génétique, Centre universitaire de santé McGill, Montréal

D^r^ Valérie Désilets
Obstétricienne, directrice clinique, Programme de diagnostic prénatal, Université McGill, Montréal

D^r^ Jacques Massé
Médecin biochimiste, Cité de la Santé de Laval, Laval

D^r^ Jacques L. Michaud
Médecin généticien, Service de génétique médicale, Hôpital Sainte-Justine, Montréal

105-06800/

RÉSUMÉ

Introduction

Le syndrome de Down, ou trisomie 21, est la plus commune des anomalies chromosomiques viables. La présentation clinique est variable, mais le phénotype est caractéristique et il s'accompagne dans tous les cas d'un certain degré de retard mental. Son incidence dans la population est de 1 cas pour 770 naissances vivantes, soit 1,3 pour 1 000 naissances vivantes. L'incidence augmente avec l'âge de la mère, graduellement jusqu'à l'âge de 35 ans, et très rapidement par la suite. Au Québec, comme ailleurs dans le monde, on propose aux femmes enceintes âgées de 35 ans et plus une amniocentèse visant à diagnostiquer le syndrome de Down et autres anomalies chromosomiques. Ce programme existe depuis 1976. Toutefois, bien que le risque de donner naissance à un enfant atteint du syndrome de Down soit plus élevé après 35 ans, les accouchements après cet âge étant moins nombreux, la plupart des enfants atteints naissent de mères de moins de 35 ans. De plus, l'amniocentèse est un examen effractif, qui comporte un risque de complications allant jusqu'à la perte iatrogène d'un fœtus non atteint. Dans le but d'améliorer la performance du dépistage et du diagnostic prénatals du syndrome de Down et d'autres aneuploïdies, c'est-à-dire des anomalies du nombre de chromosomes présents, et de réduire le nombre d'amniocentèses, plusieurs techniques ont été mises au point. Certaines, comme le dépistage par marqueurs sériques au deuxième trimestre de la grossesse, sont d'usage courant dans plusieurs pays et dans d'autres provinces canadiennes.

Le Conseil d'évaluation des technologies de la santé (CETS), devenu par la suite l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS), a publié en 1999 un rapport d'évaluation des enjeux du dépistage et du diagnostic prénatals du syndrome de Down au deuxième trimestre de la grossesse [CETS, 1999]. Le rapport du CETS conclut que le diagnostic prénatal basé sur l'amniocentèse proposée aux femmes âgées de 35 ans et plus au moment de l'accouchement est coûteux et peu performant comparativement aux possibilités offertes par le dépistage sérique chez la mère au deuxième trimestre. Le CETS analysait les enjeux éthiques du dépistage prénatal, et soulignait dans ses recommandations que l'offre du dépistage et du diagnostic prénatals du syndrome de Down devait être assez souple pour pouvoir s'adapter aux nouveaux progrès scientifiques et technologiques.

D'après la littérature récente et les pratiques actuellement en cours, le dépistage au premier trimestre est une intervention adoptée dans différents pays. Au Québec, le dépistage prénatal du syndrome de Down au premier trimestre est en train de se répandre, en l'absence de normes claires et de mécanismes de contrôle de la qualité de la pratique. Ce document est une recension des documents scientifiques publiés sur le dépistage prénatal du syndrome de Down et d'autres aneuploïdies au premier trimestre de la grossesse.

Les marqueurs maternels sériques au premier trimestre

Les marqueurs maternels sériques dosés au premier trimestre, combinés à l'âge maternel, pourraient détecter entre 56 % et 67 % des cas de syndrome de Down (61 % en moyenne), avec 5 % de faux positifs. Cette performance s'applique seulement aux grossesses à fœtus unique (grossesses uniques). Elle semble comparable à celle des marqueurs du deuxième trimestre, bien que la majorité des études aient porté sur des femmes enceintes exposées à un risque élevé et ne tiennent pas compte des pertes spontanées entre le premier et le deuxième trimestre de fœtus atteints du syndrome de Down. Une seule

étude ayant comparé le dépistage maternel sérique au premier trimestre à celui du deuxième semble indiquer que ce dernier serait supérieur. Ces résultats doivent être confirmés par des études de plus grande envergure, dont au moins deux sont en cours actuellement. À performance égale, le dépistage au premier trimestre offre la possibilité d'un diagnostic plus précoce et le désavantage d'un diagnostic inutile de syndrome de Down chez un pourcentage plus élevé de femmes. Dans ce dernier cas, en effet, la grossesse se serait interrompue spontanément avant terme.

L'échographie pratiquée au premier trimestre

L'échographie pratiquée au premier trimestre, entre la 10e et la 14e semaine de grossesse, est destinée à mesurer la clarté nucale, c'est-à-dire l'espace sous-cutané situé entre la peau et la colonne cervicale du fœtus. Lorsqu'elle est ≥ 3 mm (entre 2,5 et 4 mm, selon les études) ou qu'elle se situe au-delà du 95e centile pour l'âge gestationnel, elle indique un risque élevé de syndrome de Down ou d'autres aneuploïdies. Le taux de détection moyen est de 69 % pour les études portant sur des populations à risque élevé, et de 66 % pour celles portant sur des populations mixtes ou non sélectionnées. Le taux de détection est de 80 % lorsqu'on évalue le risque à l'aide de la mesure de la clarté nucale combinée à l'âge maternel.

Comme c'est le cas pour les marqueurs sériques, ce taux pourrait être plus bas si on tenait compte de la prévalence du syndrome de Down à terme au lieu de la prévalence au premier trimestre. Les variations observées entre les études et entre les centres traduisent probablement les difficultés rencontrées dans l'utilisation de la mesure de la clarté nucale en dehors des centres tertiaires ou du contexte expérimental, en l'absence de programmes spécifiques de formation et de surveillance des pratiques. Une mesure de la clarté nucale est obtenue dans 82 % à 100 % des cas. Le taux de réussite de la technique échographique est plus élevé lorsque le temps additionnel nécessaire à la mesure de la clarté nucale n'est pas limité; il l'est également dans les études où une échographie transvaginale fait suite à une mesure insatisfaisante de la clarté nucale obtenue par voie abdominale; il est de 100 % lorsqu'on utilise une technique par voie vaginale en 3D. Le coefficient de reproductibilité se situe entre 0,22 mm et 1,04 mm parmi les études. Ces variations ont des conséquences majeures dans le calcul du risque.

Afin d'améliorer l'efficacité réelle de la mesure de la clarté nucale, certaines conditions doivent être respectées. Elles sont résumées dans un article de Nicolaides et ses collègues, et elles comprennent, entre autres : 1) une formation pratique appropriée des échographistes et l'audit de leur pratique; 2) la disponibilité d'un matériel de bonne qualité, muni de curseurs capables d'une précision à la décimale près; 3) la mesure prise entre 11 et 13^{+6} (jours) semaines, lorsque le fœtus est en position neutre; 4) le recours possible à la voie vaginale lorsque la mesure ne peut être obtenue par voie abdominale [Nicolaides *et al.*, 2000].

Une augmentation de la clarté nucale lorsque le caryotype est normal peut évoquer la présence d'autres malformations ou maladies fœtales, particulièrement de malformations cardiaques. Par ailleurs, le risque d'avortement spontané dans le cas de fœtus ayant un caryotype normal augmente proportionnellement à l'augmentation de la clarté nucale.

Le test combiné : combinaison des marqueurs sériques et échographiques du premier trimestre

Les études menées sur l'utilisation de la combinaison des marqueurs sériques et échographiques au premier trimestre rapportent des taux de

détection se situant entre 70 % et 100 %. Toutefois, à de tels taux de détection, le test combiné ne permet pas de réduire le nombre de faux positifs. Deux études prospectives et multicentriques évaluant la performance comparative du dépistage entre le test combiné effectué au premier trimestre et les marqueurs sériques dosés au deuxième trimestre sont actuellement en cours aux États-Unis et en Europe.

Le test intégré (premier et deuxième trimestres)

Le test intégré (premier et deuxième trimestres de la grossesse), c'est-à-dire le dosage des marqueurs sériques du premier trimestre et la mesure de la clarté nucale, suivis du dosage des marqueurs sériques du deuxième trimestre avec combinaison des risques, permettrait la détection de 85 % des cas de syndrome de Down, avec moins de 1 % de résultats faux positifs. Ces résultats théoriques dérivent d'une modélisation mathématique, et n'ont jamais fait l'objet d'une évaluation clinique publiée effectuée sur une cohorte de patientes. Puisqu'il inclut le dosage de l'alpha-fœtoprotéine (AFP), le test intégré permet également le dépistage des malformations ouvertes du tube neural. Hormis les performances techniques, il faut souligner que le dépistage intégré dure généralement de deux à cinq semaines, ce qui correspond à une longue période pendant laquelle les femmes enceintes éprouvent beaucoup d'anxiété. En dévoilant les résultats au fur et à mesure, on peut résoudre le problème soulevé par cette attente qui se prolonge. On peut ainsi, soit rassurer immédiatement la future mère, soit interrompre plus précocement la grossesse. Il faut cependant préciser que cette méthode séquentielle est moins précise; en particulier, elle génère plus de faux positifs.

Les autres méthodes en cours de développement

La fraction β-core de l'hormone gonadotrophine chorionique (hCG, ou *human chorionic gonadotropin*) et le taux d'œstriol urinaire ont été étudiés en tant que marqueurs urinaires du deuxième trimestre de la grossesse. Le dosage urinaire de l'hCG hyperglycolisée et de l'hCG totale entre la 11e et la 22e semaine de grossesse permettrait un taux de détection de 79 % avec 5 % de faux positifs. L'avantage de ces tests résiderait dans leur capacité d'être utilisés tant au premier qu'au deuxième trimestre de la grossesse. Cette méthode de dépistage est encore au stade expérimental.

Une autre technique prometteuse, mais encore au stade expérimental, est la recherche de cellules ou de l'ADN du fœtus dans le sang maternel. Cette technique permettrait non seulement le diagnostic prénatal des maladies fœtales, mais aussi la détection de certaines maladies de la mère pendant la grossesse, comme la prééclampsie, ou, après la grossesse, les maladies auto-immunes.

Le point de vue des femmes concernant le dépistage du syndrome de Down

Les données publiées révèlent que, lorsqu'elles ont le choix, la majorité des femmes préfèrent le dépistage au premier trimestre de la grossesse, puisque la période d'incertitude est plus courte et qu'il leur est possible d'interrompre la grossesse plus précocement, avant que les mouvements fœtaux deviennent perceptibles, et avec moins de risques de complications. Les résultats faux positifs génèrent beaucoup d'anxiété chez les femmes enceintes, et ils conduisent à un recours accru aux techniques effractives de diagnostic, telles que l'amniocentèse, avec le risque de perte iatrogène d'un fœtus qui n'est pas atteint du syndrome de Down. La multiplication des tests a également des répercussions sur les coûts. Un résultat faux positif peut affecter la décision de la femme de participer au dépistage lors d'une grossesse ultérieure, et pourrait également conduire à des interruptions volontaires de la grossesse du fait que la femme ne comprend pas bien la signification du test.

Les résultats faux négatifs risquent d'avoir des conséquences psychologiques chez les parents, lesquels pourraient également éprouver plus de difficultés à s'adapter au rôle parental, même plusieurs années après la naissance d'un enfant atteint. Toutefois, très peu d'études ont été menées sur le sujet. Par ailleurs, les résultats faux négatifs semblent miner la confiance du public envers le dépistage. Si les femmes sont nombreuses à accepter le dépistage prénatal du syndrome de Down, elles semblent insuffisamment renseignées pour prendre une décision éclairée quant à leur participation, au moment venu. Elles accordent cependant une importance fondamentale à la qualité de ce type d'informations.

Le point de vue des professionnels de la santé

Une étude finlandaise signale que la plupart des médecins, indépendamment de leur spécialité, croient que le dépistage sérique du syndrome de Down et le dépistage échographique des malformations doivent être proposés à toutes les femmes enceintes, afin de prévenir la naissance d'un enfant handicapé ou d'offrir aux parents la possibilité de mieux se préparer à la naissance d'un enfant atteint, et de réduire les coûts associés à la prise en charge des personnes handicapées. Ces deux types de dépistage étaient déjà pratiqués en Finlande au moment de l'enquête. Les répondants indiquent toutefois que, à leur avis, ces dépistages comportent deux désavantages majeurs, à savoir l'angoisse que suscitent chez les femmes les résultats faux positifs et la pression qu'on exerce sur elles pour les inciter à avorter à un moment où la grossesse est déjà avancée, ce qui est éprouvant sur le plan affectif. La plupart des répondants ne croient pas que le dépistage prénatal du syndrome de Down augmente les attitudes négatives envers les personnes atteintes, mais, pour certains autres, il le pourrait. Les nouvelles modalités de dépistage offrent l'avantage de l'accessibilité, d'une meilleure sélection des candidates à l'amniocentèse ainsi qu'une option additionnelle pour les femmes de 35 ans et plus, peu enclines à se soumettre à un test diagnostique effractif.

Position des associations professionnelles et directives cliniques

L'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) considérait, en 1999, que le dépistage prénatal des anomalies chromosomiques, cardiaques ou autres, au premier trimestre, en utilisant la mesure de la clarté nucale seule ou combinée aux marqueurs sériques, bien que prometteur, reste encore au stade expérimental. D'une part, la technique de mesure et la définition même de la clarté nucale doivent être standardisées et, d'autre part, il faut attendre que des études viennent confirmer l'efficacité réelle du dépistage avant d'en recommander l'utilisation clinique systématique. À ce jour, cette position n'a pas été modifiée par l'ACOG. En 1999, le Comité de génétique de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) recommandait que soient mis sur pied, à travers le pays, des programmes de dépistage sérique du syndrome de Down et des malformations du tube neural au deuxième trimestre de la grossesse, et que ces programmes soient assortis de mécanismes favorisant la formation continue des professionnels de la santé et des consommateurs, ainsi que l'évaluation et l'assurance de la qualité du programme.

Les lignes directrices canadiennes concernant le diagnostic prénatal établissent que « le dépistage des anomalies chromosomiques basé sur les marqueurs biochimiques ne devrait être envisagé que dans le cadre d'un programme où ce dépistage et le diagnostic prénatal peuvent être faits de manière approfondie et comprendre l'interprétation, l'éducation

et le *counselling* de suivi ». En ce qui concerne spécifiquement les marqueurs échographiques, la SOGC établit que « la prédiction du risque de trisomies fœtales, fondée sur des signes discrets, doit correspondre aux critères acceptés pour un programme de dépistage et ne doit se faire que lorsque les installations permettent d'assurer un suivi adéquat ». D'autres études devraient être menées afin de déterminer comment les signes échographiques « peuvent se combiner à d'autres données, telles que l'âge maternel et les résultats du dépistage sérologique chez la mère, pour permettre l'évaluation des risques ». Au Québec, un rapport produit par un comité *ad hoc* et approuvé par trois associations médicales recommande l'implantation rapide d'un programme de dépistage prénatal au deuxième trimestre et l'évaluation en milieu universitaire du dépistage au premier trimestre.

Le point de vue des associations pour les personnes atteintes du syndrome de Down

La *Canadian Down Syndrome Society* a exprimé sa position sur les tests génétiques prénatals en mai 1999. La Société estime que le dépistage prénatal du syndrome de Down, qui vise à détecter les fœtus atteints et à interrompre la grossesse, peut affecter la qualité de vie des personnes atteintes de ce syndrome dans leur collectivité. En effet, elles pourraient être pénalisées si cette approche entraînait une réduction du financement et des services de soutien dont elles bénéficient, et si la société, en général, adoptait une attitude négative à leur égard. La *Canadian Down Syndrome Society* appuie cependant le dépistage s'il vise la prestation de meilleurs soins en permettant aux parents et aux professionnels de la santé de mieux se préparer à la naissance d'un enfant atteint. La participation au dépistage doit être volontaire et fondée sur un conseil génétique de qualité. Les parents doivent disposer de suffisamment de temps pour décider s'ils souhaitent ou non y participer. La Société suggère aussi d'offrir aux parents la possibilité de parler à des parents dont les enfants sont atteints du syndrome de Down.

Les enjeux éthiques

Le dépistage et le diagnostic prénatals soulèvent des questions éthiques de plusieurs ordres auxquelles les femmes enceintes et les couples, les professionnels de la santé ainsi que la société et les pouvoirs publics doivent pouvoir répondre. Le dépistage et le diagnostic du syndrome de Down n'offrent aucune solution thérapeutique, la seule mesure préventive possible étant l'avortement. Dans ce contexte, la participation volontaire des femmes et des couples au dépistage du syndrome de Down est essentielle, et ne doit se faire que s'ils peuvent compter sur un conseil génétique de qualité, objectif et non directif. D'autres enjeux éthiques, particulièrement celui qui concerne le débat sur la sélection des enfants à naître, sous-tendent également le dépistage et le diagnostic prénatals. Ce débat est encore plus crucial lorsqu'il s'agit du syndrome de Down, puisque le diagnostic prénatal n'apporte aucune donnée sur le degré du retard mental ni sur la présence ou non de malformations graves. À ce problème s'ajoute la question de la perte iatrogène de fœtus qui ne sont pas atteints du syndrome de Down. Finalement, le dépistage prénatal soulève la possibilité d'une réaffectation des ressources qui pourrait se traduire par une diminution des services de prise en charge des personnes atteintes par la maladie ou de soutien à leur famille.

Conclusions

- L'efficacité théorique (en conditions expérimentales) des différentes méthodes de dépistage prénatal du syndrome de Down et d'autres aneuploïdies au premier trimestre est satisfaisante, mais elle doit être confirmée en

raison des limites méthodologiques de la plupart des études. Malgré les nombreuses études, menées sur plus de 150 000 grossesses, l'efficacité réelle ou pratique, surtout en ce qui concerne la mesure de la clarté nucale dans des conditions non expérimentales, soulève encore des questions.

- À ce jour, il est impossible de se prononcer sur la supériorité du dépistage au premier ou au deuxième trimestre quant à l'efficacité.
- Le dépistage prénatal au premier trimestre est déjà disponible au Québec, sous différentes modalités, tant dans le secteur public que privé.
- Le dépistage prénatal effectué au premier trimestre de la grossesse permet de poser le diagnostic plus précocement que celui effectué au deuxième trimestre. Par conséquent, les femmes enceintes préfèrent cette approche.
- La mise en place du dépistage au premier trimestre nécessite des changements dans la pratique courante des soins prénatals, principalement quant à la semaine de grossesse correspondant à la première visite médicale de la femme enceinte, au nombre d'échographies nécessaires et au moment de la grossesse où l'échographie est pratiquée. Certains de ces changements sont déjà en cours au Québec.
- Le dépistage prénatal du syndrome de Down doit s'intégrer à l'ensemble des activités de dépistage prénatal et prendre en considération les autres maladies qui pourraient ou non être décelées par les mêmes techniques.

Recommandations

- L'état actuel des connaissances ne permet pas de recommander l'implantation au Québec du dépistage au premier trimestre **à une large échelle**. Toutefois, il est impératif de baliser les pratiques actuelles afin de s'assurer de la qualité des services offerts. Le dépistage au premier trimestre devrait se limiter aux hôpitaux universitaires qui réunissent toutes les conditions nécessaires à la prestation d'un service de qualité et qui acceptent de se soumettre à un processus d'évaluation. Cette évaluation permettra de vérifier, en premier lieu, l'efficacité réelle des différentes méthodes dans le contexte québécois. Elle devrait également permettre de définir les caractéristiques de la population et celles du réseau de services, les besoins de formation des professionnels sur les techniques elles-mêmes et sur le conseil génétique, la disponibilité du matériel approprié et les coûts associés au dépistage, dans le contexte québécois. Elle servira aussi à dégager les principaux éléments de l'élaboration et de la mise en place de mécanismes de contrôle de la qualité, dans l'éventualité d'un élargissement de la pratique.
- Les conclusions du rapport du CETS, publié en 1999 et portant sur le deuxième trimestre, sont toujours valables[1]. La mise en place du dépistage au deuxième trimestre permettra d'offrir un dépistage sérique à toutes les femmes enceintes qui le désirent. Il pourra également servir à mettre en place des services de conseil génétique qui s'avéreront

1. Ces conclusions sont toujours valables, bien que l'analyse économique du dépistage prénatal au deuxième trimestre n'ait pas été mise à jour, ne constituant pas un objectif du présent rapport, et que le quadruple marqueur devrait remplacer le triple marqueur.

utiles pour toute autre forme de dépistage et de diagnostic prénatals. Au fil du temps, il pourra devenir une approche complémentaire au dépistage du premier trimestre ou être remplacé par ce dernier. Les résultats des recherches en cours permettront de comparer les dépistages au premier trimestre à ceux du deuxième, ainsi que la pertinence de leur utilisation, seuls ou combinés.

Comme les résultats de l'étude SURUSS* (*Serum, Urine and Ultrasound Screening Study*) étaient publiés au moment même où nous mettions sous presse ce rapport d'évaluation, il est impératif de discuter des conclusions et des recommandations du présent rapport à la lumière de ces résultats.

Au chapitre des conclusions, une précision s'ajoute à la deuxième :

- comme l'efficacité du dépistage au premier trimestre (test combiné) et au deuxième trimestre (quadruple test) est comparable, on ne peut pas à ce jour se prononcer sur la supériorité de l'un ou de l'autre.

Par ailleurs, ces résultats confirment les recommandations du présent rapport d'évaluation en ce qui concerne principalement :

- la pertinence de mettre sur pied le dépistage prénatal au deuxième trimestre au Québec; et
- la nécessité de circonscrire, dans un premier temps, la pratique du dépistage au premier trimestre aux centres spécialisés afin d'évaluer son efficacité, sa faisabilité, ses coûts et les modalités organisationnelles dans le contexte québécois.

De nouvelles connaissances s'ajoutent également à la présente évaluation, notamment :

- il est important d'évaluer les conditions de pratique de la mesure de la clarté nucale, surtout au chapitre de la performance technique de l'équipement échographique (marques et modèles);
- certains marqueurs utilisés seuls, principalement la clarté nucale, semblent peu efficaces;
- sur le plan pratique, le test intégré serait efficace, et il serait possible d'obtenir une bonne efficacité en utilisant un test intégré avec des marqueurs sériques exclusivement, au premier et au deuxième trimestres.

Toutefois, comme les auteurs le soulignent, les études en cours devront confirmer la faisabilité et l'acceptabilité du test intégré.

* Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). Health Technol Assess 2003;7(11).

GLOSSAIRE

Aneuploïdie :
anomalie du nombre de chromosomes présents, due à l'absence d'un chromosome ou à la présence d'un chromosome supplémentaire. Le caryotype humain normal compte 46 chromosomes, soit 22 paires de chromosomes somatiques et une paire de chromosomes sexuels.

Avortement :
expulsion spontanée ou provoquée du fœtus avant la date où il est viable. Dans ce rapport, les termes « avortement » et « perte fœtale » peuvent parfois être employés indistinctement.

Dépistage :
on entend par dépistage l'identification d'un problème de santé chez des individus apparemment en bonne santé. Dans le contexte particulier de ce rapport, le dépistage fait référence aux tests effectués chez les femmes enceintes afin de détecter celles qui ont un risque élevé de porter un enfant atteint du syndrome de Down. Le fait de déceler un risque élevé ne confirme pas le diagnostic, mais souligne la nécessité d'avoir recours à des tests diagnostiques additionnels.

Faux négatifs :
ensemble de cas avec atteinte qui n'ont pas été détectés lors du dépistage (voir l'annexe A).

Faux positifs :
ensemble de cas qui ne sont pas atteints, mais qu'on considère à risque élevé lors du dépistage. Le taux de faux positifs est le complément de la spécificité du test (1 – spécificité) (voir l'annexe A).

Multiple de la médiane (MM) :
chez la femme enceinte, concentration d'un marqueur sérique divisée par la valeur médiane de la concentration du marqueur chez l'ensemble des femmes enceintes dont l'âge gestationnel est identique, et après élimination des grossesses caractérisées par une pathologie pouvant affecter les niveaux des marqueurs sériques. Selon le test étudié, une valeur anormale sera déterminée par une fraction (par exemple : 0,5) ou par des multiples (par exemple : 2,0) de la valeur médiane.

Perte fœtale iatrogène :
dans ce rapport, la perte fœtale iatrogène se réfère exclusivement à la perte d'un fœtus non atteint du syndrome de Down, et attribuable à des interventions destinées à diagnostiquer cette anomalie.

Phénotype :
manifestation apparente de la constitution d'un individu résultant de l'interaction entre son bagage génétique et son environnement.

Risque :
dans la présente étude, le risque est le rapport entre le nombre de grossesses avec et sans atteinte, exprimé sous la forme d'un ratio (par exemple, un risque de 1 : 20, soit 1 grossesse avec fœtus atteint pour 20 sans fœtus atteint) ou d'une proportion (par exemple, un risque égal à 1/21, soit 1 grossesse avec fœtus atteint pour 21 grossesses).

Risque élevé après dépistage :
le risque estimé est égal ou supérieur au seuil de risque choisi. Dans le cas du dépistage du syndrome de Down, le seuil de risque généralement choisi se situe entre 1 : 250 et 1 : 385.

Seuil de risque :
valeur à partir de laquelle on considère, lors du dépistage, que le risque est faible ou élevé.

Taux de détection :
ce taux traduit la sensibilité du test, c'est-à-dire sa capacité de détecter les sujets atteints. Il est étroitement relié au seuil de risque choisi et au taux de faux positifs, mais il est indépendant de la prévalence du syndrome de Down (voir l'annexe A).

Taux de faux négatifs :
la proportion des grossesses avec atteinte estimées à faible risque lors du dépistage.

Taux de faux positifs :
la proportion des grossesses sans atteinte estimées à risque élevé lors du dépistage. Ce taux est indépendant de la prévalence du syndrome de Down, et il est égal au complément de la spécificité (1 – spécificité) (voir l'annexe A).

Taux de réussite :
la capacité technique d'obtenir la mesure souhaitée; par exemple, la proportion des sujets chez lesquels une mesure de la clarté nucale a pu être obtenue.

Trisomie :
présence de trois chromosomes homologues, plutôt que de deux.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AFP : alpha-fœtoprotéine

β-hCG : fraction bêta de l'hormone gonadotrophine chorionique

CN : clarté nucale

FISH : hybridation *in situ* fluorescente, ou *fluorescent in situ hybridization*

FMF : *Fetal Medicine Foundation*

FN : faux négatifs

FP : faux positifs

hCG : hormone gonadotrophine chorionique, ou *human chorionic gonadotropin*

IC : intervalle de confiance

IVG : interruption volontaire de la grossesse

MACS : tri cellulaire magnétique, ou *magnetic-activated cell sorting*

MM : multiple de la médiane

PAPP-A : protéine A plasmatique associée à la grossesse, ou *pregnancy-associated plasma protein A*

PCR : amplification en chaîne par polymérase, ou *polymerase chain reaction*

SD : syndrome de Down

TA : échographie par voie transabdominale

TS : tests sériques

TV : échographie par voie transvaginale

uE3 : œstriol non conjugué

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS V

REMERCIEMENTS VI

RÉSUMÉ VII

GLOSSAIRE XIV

LISTE DES ABRÉVIATIONS XVI

LISTE DES TABLEAUX XX

1 INTRODUCTION 1

2 MÉTHODOLOGIE 3

3 DESCRIPTION DES DIFFÉRENTES TECHNIQUES ASSOCIÉES AU DÉPISTAGE ET AU DIAGNOSTIC PRÉNATALS 4

3.1 Techniques de dépistage 4

3.1.1 Dépistage à partir des marqueurs maternels sériques 4

3.1.2 Dépistage par échographie 5

3.2 Techniques de diagnostic 5

3.2.1 Amniocentèse 6

3.2.2 Biopsie du chorion 7

3.3 Techniques en cours de développement 7

3.3.1 Cellules fœtales dans le sang maternel 7

3.3.2 Marqueurs urinaires 7

3.4 Autres techniques associées 8
3.4.1 Échographie de datation 8

3.5 Conseil génétique et informations transmises aux couples 8

4 LES MARQUEURS SÉRIQUES AU PREMIER TRIMESTRE 9

5 L'ÉCHOGRAPHIE PRATIQUÉE AU PREMIER TRIMESTRE 14

5.1 Efficacité de la mesure de la clarté nucale 14

5.2 Taux de réussite de la technique et reproductibilité de la mesure de la clarté nucale 19

5.3 Rôle de la mesure de la clarté nucale dans le dépistage d'autres pathologies fœtales 21

6 LE TEST COMBINÉ : COMBINAISON DES MARQUEURS SÉRIQUES ET ÉCHOGRAPHIQUES DU PREMIER TRIMESTRE 24

7 LE TEST INTÉGRÉ (PREMIER ET DEUXIÈME TRIMESTRES DE LA GROSSESSE) 28

8 LES MÉTABOLITES URINAIRES 31

9 LES CELLULES FŒTALES DANS LE SANG MATERNEL 32

10 LE POINT DE VUE DES FEMMES CONCERNANT LE DÉPISTAGE PRÉNATAL 34

10.1 Préférence pour le dépistage au premier ou au deuxième trimestre 34

10.2 Répercussions des résultats faux positifs 34

10.3 Répercussions des résultats faux négatifs 35

10.4 Attitudes envers le dépistage prénatal et consentement éclairé 36

11 L'OPINION DES PROFESSIONNELS ET LES POSITIONS DES DIFFÉRENTES ASSOCIATIONS 40

11.1 Le point de vue des professionnels de la santé 40

11.2 La position des associations professionnelles et les directives cliniques 40

11.3 Le point de vue des associations pour les personnes atteintes du syndrome de Down 41

12 LES ENJEUX ÉTHIQUES 42

13 DISCUSSION SUR LES AVANTAGES ET LES LIMITES DU DÉPISTAGE AU PREMIER TRIMESTRE 44

14 CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS 49

ANNEXES 51

Annexe A
Évaluation de la performance d'un test 51

Annexe B
Description des études 52

RÉFÉRENCES 69

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1
Taux de détection au premier trimestre obtenus avec les marqueurs sériques (β-hCG et PAPP-A), pour un taux de faux positifs de 5 % 10

Tableau 2
Taux de détection au premier trimestre estimés chez une population soumise au dépistage par les marqueurs sériques β-hCG et PAPP-A combinés à l'âge maternel, pour un taux de faux positifs de 5 % 11

Tableau 3
Taux de détection du syndrome de Down et taux de faux positifs obtenus avec la mesure de la clarté nucale effectuée au premier trimestre 16

Tableau 4
Taux de détection et de faux positifs obtenus avec la mesure de la clarté nucale effectuée au premier trimestre (10-14 semaines) combinée à l'âge maternel 17

Tableau 5
Taux de réussite de la mesure de la clarté nucale 20

Tableau 6
Coefficient de reproductibilité de la mesure de la clarté nucale 21

Tableau 7
Suivi des fœtus ayant un caryotype normal, mais dont la mesure de la clarté nucale est augmentée. 22

Tableau 8
Études prospectives ayant examiné le taux de détection et de faux positifs de la combinaison de marqueurs sériques et échographiques visant le dépistage du syndrome de Down au premier trimestre 25

Tableau 9
Études rétrospectives ayant examiné le taux de détection et de faux positifs de la combinaison de marqueurs sériques et échographiques visant le dépistage des aneuploïdies et du syndrome de Down au premier trimestre 26

Tableau 10
Résumé des méthodes de dépistage prénatal au premier trimestre de la grossesse ... 44

Tableau B.1
Description des études ayant examiné l'efficacité des marqueurs sériques au premier trimestre (β-hCG et PAPP-A) combinés à l'âge maternel 52

Tableau B.2
Description des études ayant examiné l'efficacité de l'échographie réalisée au premier trimestre 55

Tableau B.3
Description des études ayant examiné l'efficacité du test combiné effectué au premier trimestre : marqueurs sériques, échographie et âge maternel 62

Tableau B.4
Description des études ayant évalué l'expérience des femmes lors du dépistage prénatal 65

1

INTRODUCTION

Le syndrome de Down, ou trisomie 21, est la plus commune des anomalies chromosomiques viables. Sa présentation clinique est variable, mais le phénotype est caractéristique et il s'accompagne dans tous les cas d'un certain degré de retard mental. Son incidence dans la population est de un cas pour 770 naissances vivantes, ou 1,3 naissance avec syndrome de Down pour 1 000 naissances vivantes. L'incidence augmente graduellement avec l'âge de la mère jusqu'à l'âge de 35 ans, et l'augmentation est beaucoup plus rapide par la suite. Au Québec, comme ailleurs dans le monde, on propose aux femmes enceintes âgées de 35 ans et plus une amniocentèse visant à diagnostiquer le syndrome de Down et autres anomalies chromosomiques. Le programme québécois existe depuis 1976. Toutefois, bien que le risque de donner naissance à un enfant atteint du syndrome de Down soit plus élevé après l'âge de 35 ans, les accouchements après cet âge étant moins nombreux, la majorité des enfants atteints du syndrome de Down naissent de mères de moins de 35 ans. Cette méthode de diagnostic permet ainsi d'identifier moins de 40 % des fœtus atteints du syndrome de Down. De plus, l'amniocentèse est un examen effractif qui peut causer des complications, la plus importante d'entre elles étant la perte iatrogène d'un fœtus non atteint.

Plusieurs techniques de dépistage prénatal ont été mises au point dans le but d'améliorer la performance du diagnostic du syndrome de Down et de réduire le nombre d'amniocentèses. Certaines, comme le dépistage par marqueurs maternels sériques au deuxième trimestre de la grossesse, sont d'usage courant dans plusieurs pays et dans d'autres provinces canadiennes.

Le Conseil d'évaluation des technologies de la santé (CETS), devenu par la suite l'Agence d'évaluation des technologies de la santé (AETMIS), a publié en 1999 un rapport d'évaluation des enjeux du dépistage et du diagnostic prénatals du syndrome de Down [CETS, 1999]. L'évaluation du CETS a porté principalement sur les marqueurs maternels sériques au deuxième trimestre, technique reconnue autant pour son efficacité que pour sa faisabilité. Le rapport considérait que le diagnostic prénatal qui se fondait sur l'amniocentèse proposée aux femmes âgées de 35 ans et plus au moment de l'accouchement était coûteux et peu performant comparativement aux possibilités actuelles du dépistage et du diagnostic prénatals au deuxième trimestre de la grossesse. Ce rapport a soulevé et analysé des questions éthiques de plusieurs ordres auxquelles les femmes enceintes et les couples, les professionnels de la santé ainsi que la société et les pouvoirs publics doivent pouvoir répondre. Dans sa conclusion, le CETS estimait que le dépistage maternel sérique au deuxième trimestre devra être accessible au Québec à toutes les femmes enceintes, sans égard à leur âge, mais que leur participation devrait être volontaire et basée sur une information complète et de qualité. Les femmes âgées de 35 ans et plus conserveraient leur droit à un accès immédiat à l'amniocentèse sans dépistage préalable, tout en étant libres de s'en prévaloir.

Toutefois, comme les méthodes de dépistage prénatal évoluent très rapidement, le CETS soulignait dans ses recommandations que l'offre du dépistage et du diagnostic prénatals du syndrome de Down devait être assez souple pour pouvoir s'adapter aux nouveaux progrès scientifiques et technologiques. En effet, selon les publications récentes et les pratiques actuellement en cours, le dépistage au premier trimestre est une intervention adoptée dans plusieurs pays.

Au Québec, la pratique du dépistage prénatal du syndrome de Down au premier trimestre de la grossesse est en train de se répandre, en l'absence

de normes uniformes et de mécanismes de contrôle de la qualité de la pratique. C'est pourquoi l'Agence d'évaluation des technologies de la santé (AETMIS) a décidé d'étudier les méthodes de dépistage et de diagnostic prénatals du syndrome de Down et d'autres aneuploïdies (anomalies reliées au nombre de chromosomes présents) au premier trimestre de la grossesse. Ce document représente une recension des études scientifiques publiées sur ce sujet.

2

MÉTHODOLOGIE

Nous avons procédé à une recension des données scientifiques publiées sur le dépistage prénatal du syndrome de Down et d'autres aneuploïdies au premier trimestre de la grossesse selon quatre modalités : 1) le dépistage par marqueurs maternels sériques au premier trimestre; 2) la mesure de la clarté nucale par échographie pratiquée au premier trimestre; 3) la combinaison des marqueurs sériques et de l'échographie pratiquée au premier trimestre, et 4) le test intégré de dépistage (premier et deuxième trimestres).

La documentation pertinente a été repérée dans les bases de données *Medline*, *Current Contents* et *The Cochrane Database*, avec les mots-clés suivants : « *prenatal screening* » ou « *prenatal diagnosis* » et « *Down syndrome* » ou « *trisomy* ». Nous avons inclus les articles publiés jusqu'en décembre 2001, auxquels nous avons ajouté certains articles pertinents plus récents. Nous n'avons retenu que les articles publiés en anglais, en français ou en espagnol. Nous avons également consulté la base de données du réseau international des agences d'évaluation des technologies (INAHTA). La duplication éventuelle des données a fait l'objet d'une attention particulière. En effet, un certain nombre de publications présentent des résultats d'études qui se chevauchent. Dans ces cas, nous n'avons considéré que la dernière étude publiée. Par ailleurs, nous avons consulté les articles et les exposés de synthèse traitant du dépistage prénatal au premier trimestre. Pour compléter la recension de la documentation pertinente, nous avons consulté les listes de références des articles retenus, ainsi que l'information diffusée sur le *World Wide Web*.

Nous n'avons retenu que les études qui rapportaient le taux de détection signalé lors du dépistage des aneuploïdies et du syndrome de Down. Parmi les études concernant les marqueurs sériques, utilisés seuls ou combinés à l'échographie, nous avons retenu celles ayant porté sur deux marqueurs sériques, soit la fraction β libre de l'hormone gonadotrophine chorionique (β-hCG) et la protéine A plasmatique associée à la grossesse (PAPP-A). Nous avons classé les études selon leur plan rétrospectif ou prospectif, et selon la population étudiée, population mixte ou non sélectionnée (à bas risque et à risque élevé) ou population de femmes à risque élevé de porter un enfant atteint du syndrome de Down. Pour analyser l'efficacité des différentes techniques, nous avons considéré les deux biais le plus fréquemment rencontrés dans les études, soit le biais de vérification (qui ne tient pas compte des interruptions volontaires de grossesse dans le cas des fœtus atteints qui auraient été avortés spontanément de toute façon) et le biais introduit par l'absence de suivi de toutes les grossesses jusqu'au moment de l'accouchement.

3

DESCRIPTION DES DIFFÉRENTES TECHNIQUES ASSOCIÉES AU DÉPISTAGE ET AU DIAGNOSTIC PRÉNATALS

3.1 Techniques de dépistage

Le **dépistage prénatal** du syndrome de Down et d'autres aneuploïdies comprend les techniques proposées à toutes les femmes enceintes dans le but de détecter celles exposées à un risque accru de donner naissance à un enfant atteint. Un risque élevé n'indique pas la présence d'un fœtus atteint, mais traduit la nécessité de confirmer le diagnostic par des tests plus poussés. Le seuil de risque choisi influe sur le taux de détection et sur le taux de faux positifs. Pour un même taux de détection et de faux positifs, le seuil de risque varie en fonction du trimestre de la grossesse. En effet, le risque de porter un fœtus atteint du syndrome de Down est plus grand au début de la grossesse qu'à terme, en raison des pertes spontanées des fœtus atteints qui surviennent tout au long de la grossesse. Par exemple, pour une femme âgée de 35 ans, le risque d'avoir un fœtus atteint du syndrome de Down au deuxième trimestre est de 1 : 290, mais il est de 1 : 380 à terme [Cuckle et Wald, 1990].

Le dépistage prénatal peut être fait :

a) par prélèvements sanguins destinés à mesurer des marqueurs sériques dans le sang maternel, et

b) par échographie.

D'autres techniques sont encore au stade expérimental, comme le dosage urinaire de *β-core*, un produit issu de la décomposition de l'hCG et, particulièrement, de la sous-unité β-hCG.

3.1.1 Dépistage à partir des marqueurs maternels sériques

Au deuxième trimestre, l'utilisation conjointe de trois marqueurs biochimiques (AFP, uE3 et hCG) qu'on trouve dans le sang maternel constitue la base du test sérique. Ce test est connu sous le nom de triple test ou de triple marqueur. Pour effectuer ces dosages, il faut prélever un échantillon sanguin chez la femme enceinte entre la 15e et la 18e semaine de gestation. Le triple test permet de détecter les grossesses à risque pour le syndrome de Down, pour la trisomie 18 (syndrome d'Edwards) sans l'ajout d'analyses supplémentaires mais avec un protocole différent, et pour les malformations ouvertes du tube neural. On attribue à cette technique un taux de détection global de 65 % avec 5 % de faux positifs, en considérant un seuil de risque entre 1 : 250 et 1 : 380 [Wald *et al.*, 1997].

Le triple test a été adopté par la plupart des programmes de dépistage existants, avec ses variantes, soit la mesure de l'hCG totale intacte ou de ses deux sous-unités, α et β. L'ajout d'un quatrième marqueur, l'inhibine A, permettrait d'obtenir un taux de détection de 76 % à 79 %, avec 5 % de faux positifs [Wald *et al.*, 1996a]. L'innocuité et la rapidité constituent des avantages de ces tests, mais leur utilisation au deuxième trimestre de la grossesse retarde le diagnostic d'anomalies chromosomiques et l'interruption de la grossesse, le cas échéant. De plus, en assumant un taux de faux positifs de 5 %, 5 % des femmes devront subir une amniocentèse avec le risque inhérent à cette intervention, soit la perte éventuelle d'un fœtus non atteint.

Le dépistage par marqueurs sériques au premier trimestre repose sur la mesure de deux marqueurs, soit la PAPP-A et la fraction β libre de l'hormone gonadotrophine chorionique (β-hCG) dans le sérum de la mère. La mesure s'effectue entre la 8e et la 13e semaine de gestation, mais le moment idéal est la 11e semaine. C'est ce dépistage particulier qui est examiné dans cette recension de la littérature. Une description détaillée du dépistage par marqueurs sériques au premier trimestre et de sa performance est présentée au chapitre 4.

3.1.2 Dépistage par échographie

Le dépistage par échographie au premier trimestre consiste à mesurer la clarté nucale, c'est-à-dire l'espace sous-cutané situé entre la peau et la colonne cervicale du fœtus, entre la 10e et la 14e semaine de gestation. Lorsqu'elle est ≥ 3 mm ou qu'elle est au-delà du 95e centile pour l'âge de gestation, elle indique un risque élevé de syndrome de Down ainsi que d'autres aneuploïdies et malformations fœtales. Le rapport examine particulièrement cette modalité du dépistage échographique; sa nature et sa performance sont décrites de façon détaillée au chapitre 5.

Un nouveau marqueur échographique est actuellement à l'étude. Il s'agit de l'absence de l'os nasal, ou hypoplasie nasale, détectée par échographie entre la 11e et la 14e semaine de grossesse. L'hypoplasie nasale serait plus fréquente chez les fœtus atteints du syndrome de Down, et elle serait indépendante de la mesure de la clarté nucale. L'ajout de ce marqueur aux autres pourrait améliorer le taux de détection et diminuer le nombre de faux positifs lors du dépistage par échographie pratiquée au premier trimestre [Cicero *et al.*, 2001].

L'échographie réalisée au deuxième trimestre, après la 14e semaine de grossesse, permettrait de repérer un certain nombre de marqueurs échographiques, tels que l'épaisseur du pli nucal (≥ 6 mm), les kystes des plexus choroïdes au cerveau, le raccourcissement des os longs (fémur et humérus), ainsi que des anomalies cardiaques et digestives (atrésie duodénale). La performance du dépistage échographique des aneuploïdies au deuxième trimestre, seul ou combiné aux marqueurs sériques, n'a pas été démontrée, et son utilisation sur une grande échelle est problématique [Wald *et al.*, 1997].

Smith-Bindman et ses collègues arrivent aussi à cette conclusion lors de la méta-analyse de 56 études sur l'échographie pratiquée au deuxième trimestre et sa capacité de détection du syndrome de Down. Ces études portaient sur 1 930 fœtus atteints et sur 130 365 fœtus non atteints du syndrome de Down. Pris dans leur ensemble, les marqueurs échographiques au deuxième trimestre pourraient permettre un taux de détection de 69 % (IC de 95 % : de 63 % à 75 %). Cependant, chacun des marqueurs a une faible performance par lui-même, et les anomalies sont souvent détectées tardivement (à savoir entre la 17e et la 20e semaine de grossesse). Plusieurs études montrent que l'association entre les marqueurs échographiques et d'autres anomalies de structure augmente l'exactitude du dépistage par échographie. Toutefois, les résultats sont hétérogènes, et il est impossible de définir quels sont les marqueurs qui devraient être mesurés afin d'obtenir les meilleurs résultats [Smith-Bindman *et al.*, 2001]. La performance de l'échographie pratiquée au deuxième trimestre en tant que méthode de dépistage prénatal des aneuploïdies est faible. Toutefois, on pratique l'échographie de façon systématique au Québec et au Canada afin d'examiner la morphologie générale du fœtus et de détecter des malformations diverses, surtout au niveau du tube neural, et d'autres malformations polygéniques. À ce titre, il conduit à un grand nombre de demandes d'amniocentèse.

3.2 Techniques de diagnostic

Le diagnostic prénatal du syndrome de Down se réalise par l'analyse du caryotype des cellules fœtales obtenues par amniocentèse ou par biopsie choriale. Le diagnostic prénatal peut s'adresser aux femmes enceintes exposées à un risque élevé de par leur âge au moment de l'accouchement, ou à celles considérées comme étant à risque élevé après utilisation de l'une ou l'autre des techniques de dépistage décrites précédemment.

3.2.1 Amniocentèse

L'amniocentèse permet l'obtention de cellules cutanées fœtales desquamées dont on se sert pour poser le diagnostic du syndrome de Down et d'autres anomalies chromosomiques. Les cellules fœtales prélevées sont cultivées et manipulées de façon à obtenir un caryotype, c'est-à-dire une carte complète des chromosomes. L'amniocentèse, pratiquée entre la 15e et la 19e semaine de grossesse, est devenue un procédé standard de diagnostic prénatal au deuxième trimestre. La sensibilité et la spécificité de l'amniocentèse pour le syndrome de Down dépassent les 99 %. Les rares erreurs sont dues à la qualité de l'échantillon, soit à cause de la mise en culture de cellules maternelles plutôt que fœtales, soit à cause de leur contamination lors de la ponction [Gosden, 1992]. Les risques maternels associés à cette intervention comprennent l'infection (amnionite) (1 cas sur 1 000), la perte de liquide amniotique et des saignements obstétricaux. Les complications mineures sont plus fréquentes (de 2 à 5 %), et elles comprennent une perte légère de liquide amniotique, des contractions utérines et des douleurs abdominales [Elias et Simpson, 1993; Dick *et al.*, 1996]. Le risque de perte fœtale après amniocentèse est de l'ordre de 0,5 % à 1 % [Tabor *et al.*, 1986]. Toutefois, le risque pourrait être inférieur si l'on se servait d'une échographie durant l'intervention et si cette dernière était pratiquée par des professionnels expérimentés [Jauniaux *et al.*, 2000]. Les autres risques pour le fœtus lors de l'amniocentèse sont la blessure par ponction, l'infection, le syndrome de détresse respiratoire et l'isoimmunisation [Tabor *et al.*, 1986; USPSTF, 1996].

On a commencé à pratiquer des amniocentèses au premier trimestre (entre la 11e et la 14e semaine de grossesse) en 1980, comme solution de rechange possible à la biopsie du chorion visant un diagnostic prénatal précoce. Techniquement, l'intervention est identique à celle pratiquée au deuxième trimestre. Toutefois, la faible quantité de liquide amniotique disponible avant la 13e semaine augmente le risque de blessure fœtale. Une étude pancanadienne, multicentrique et randomisée a montré une augmentation significative des pertes fœtales (7,6 % contre 5,9 %, écart de 1,7 %; p = 0,012), de pieds bots (1,3 % contre 0,1 %; p = 0,0001) et de pertes légères de liquide amniotique avant la 22e semaine de gestation (3,5 % contre 1,7 %; p = 0,0007) chez les femmes dont l'amniocentèse a été pratiquée au premier trimestre par rapport à celles dont l'amniocentèse a été effectuée au deuxième trimestre [CEMAT, 1998]. Ainsi, l'amniocentèse précoce n'est pas la technique la moins iatrogène qui soit si on veut éviter les pertes fœtales. Par ailleurs, une méta-analyse publiée dans la *Cochrane Library* et mise à jour en 1998 conclut que si l'amniocentèse précoce (entre 9 et 14 semaines de grossesse) provoque plus d'avortements spontanés et plus de pieds bots que la biopsie choriale transabdominale, cette dernière présente aussi plus de difficultés techniques (échec d'échantillonnage, ponctions multiples, besoin d'un deuxième prélèvement) et plus de risques de résultats faux positifs et faux négatifs en raison des anomalies du caryotype propres aux cellules du placenta ou du fœtus, respectivement [Alfirevic, 2002].

Il y a actuellement très peu d'informations concernant le risque associé à l'amniocentèse pratiquée entre la 13e et la 15e semaine de gestation, moment où doit se réaliser le diagnostic prénatal après dépistage au premier trimestre [Goldberg et Norton, 2000]. Il faut noter que, en pratiquant une amniocentèse à 16 semaines de grossesse, et si on compte que l'analyse cytogénétique prend en moyenne 14 jours, la femme enceinte ne recevra le résultat qu'après la 18e semaine.

3.2.2 Biopsie du chorion

La biopsie du chorion, mise au point à la fin des années 1960, consiste à prélever des fragments de tissu chorionique placentaire pour obtenir des cellules viables, qui seront mises en culture en vue d'une analyse cytogénétique. Elle permet le diagnostic prénatal au premier trimestre. Elle peut être pratiquée par voie transabdominale ou transvaginale.

Les risques pour la mère sont les mêmes que ceux de l'amniocentèse, soit la perte de liquide amniotique, l'hémorragie, l'infection et les lésions intra-abdominales (Elias et Simpson, 1993; Dick *et al.*, 1996). Toutefois, la biopsie pratiquée après 10 semaines de grossesse présente des risques minimes [Goldberg et Norton, 2000; Wilson, 2000], mais si elle est pratiquée avant 10 semaines, elle induit, entre autres, un risque d'anomalies des membres. L'incidence des malformations des membres est de 5,7 pour 10 000 cas en incluant les malformations mineures au niveau des ongles, et de 5,2 pour 10 000 cas en les excluant (Kuliev *et al.*, 1996). Le taux de pertes fœtales spontanées attribuées à la biopsie est en moyenne de 2,5 %. Comparativement à l'amniocentèse pratiquée au deuxième trimestre, la biopsie du chorion est associée à plus de problèmes techniques et d'échantillonnage, à plus de résultats faux positifs et faux négatifs, et à plus d'avortements spontanés (rapport de cote : 1,33; IC de 95 % : de 1,17 à 1,52) [Alfirevic *et al.*, 2002].

La biopsie choriale est le procédé recommandé pour le diagnostic prénatal au premier trimestre, mais les études à ce sujet ne sont pas concluantes. Elle est pratiquée au Québec dans deux centres hospitaliers seulement. L'apprentissage de la technique est long, et le maintien des compétences ne va pas sans une pratique à haut débit. De plus, l'analyse du chorion est plus laborieuse que celle des amniocytes, et les ressources des laboratoires québécois de cytogénétique ne permettent pas l'analyse du chorion de façon systématique (selon des renseignements écrits reçus du Dr Jacques Michaud, du Service de génétique médicale de l'Hôpital Sainte-Justine, Montréal, Québec).

3.3 Techniques en cours de développement

3.3.1 Cellules fœtales dans le sang maternel

Depuis les années 1970, les chercheurs essaient de mettre au point une technique de détection de cellules fœtales dans le sang maternel afin d'y réaliser des tests génétiques sur l'ADN fœtal. Un certain nombre de méthodes sont disponibles actuellement, et cette technologie pourrait, dans les années à venir, concurrencer l'amniocentèse et la biopsie du chorion et, même, les remplacer. Son principal avantage réside dans l'obtention de cellules fœtales, principalement des érythrocytes nucléés, par une technique non effractive (prélèvement de sang maternel à partir d'une veine périphérique), qui ne demande au technicien aucune expérience particulière, et qui permet ainsi d'éviter tous les risques pour la mère et pour le fœtus. Cette technique est décrite plus loin dans ce rapport.

3.3.2 Marqueurs urinaires

La mesure des différents métabolites dans l'urine maternelle est encore au stade expérimental; les résultats des études montrent une grande variabilité, et la valeur clinique de ces marqueurs doit encore être déterminée. Une brève description est présentée au chapitre 8.

3.4 Autres techniques associées

3.4.1 Échographie de datation

L'échographie constitue la méthode la plus fiable permettant d'estimer l'âge de la gestation, par la mesure du diamètre bipariétal ou de la longueur céphalocaudale (Wald *et al.*, 1992; Wald *et al.*, 1993). La méthode traditionnelle de calcul selon la date de la dernière menstruation conduit à une erreur de deux semaines dans 15 % des cas (Haddow *et al.*, 1994). La précision dans le calcul de l'âge gestationnel est un élément important dans l'interprétation des résultats du dépistage sérique chez la mère. L'exactitude du calcul de la semaine de grossesse au moment de la prise de l'échantillon peut réduire de moitié le nombre de grossesses considérées comme étant à risque élevé, raison pour laquelle on recommande un diagnostic prénatal. La datation échographique doit donc être couplée au dosage des marqueurs sériques.

3.5 Conseil génétique et informations transmises aux couples

Le dépistage prénatal permet d'estimer le niveau du risque de porter un enfant atteint, et d'avoir recours au diagnostic prénatal lorsque le risque est élevé. Les techniques de diagnostic prénatal présentent certains dangers pour la mère et le fœtus et, en cas de diagnostic d'un fœtus atteint du syndrome de Down ou d'autres anomalies chromosomiques, la seule mesure préventive disponible demeure l'interruption de la grossesse. La mère ou le couple qui accepte de participer au dépistage prénatal doit recevoir toutes les informations nécessaires concernant la présence de deux risques différents, soit le risque d'avoir un enfant atteint du syndrome de Down et le risque de perdre un fœtus non atteint à la suite des interventions diagnostiques. Il faut s'assurer que les parents comprennent les limites du dépistage et la différence entre dépistage et diagnostic. Les informations de première ligne pourraient être communiquées par des professionnels de la santé non spécialisés en génétique, et qui ne sont pas nécessairement des médecins. Des informations plus spécialisées, transmises par des spécialistes en génétique ou des conseillers génétiques, devraient aider les parents à interpréter le résultat du dépistage lorsqu'il indique un risque élevé, et à décider de plein gré de leur participation au diagnostic prénatal. Enfin, le conseiller génétique devrait soutenir les parents dans leur décision de poursuivre ou d'interrompre la grossesse, et les informer des risques associés aux grossesses futures [CETS, 1999].

4

LES MARQUEURS SÉRIQUES AU PREMIER TRIMESTRE

On a étudié plusieurs marqueurs maternels sériques afin de vérifier leur utilisation possible entre la 10e et la 14e semaine de grossesse dans les cas de grossesses à fœtus unique (grossesses uniques); certains d'entre eux sont aussi utilisés lors du dépistage prénatal du syndrome de Down au deuxième trimestre de la grossesse [Wald *et al.*, 1997]. Le dosage de ces marqueurs sériques, dont le résultat est exprimé en multiples de la médiane (MM) et non en valeurs absolues, permet de calculer un rapport de vraisemblance (*likelihood ratio*). Ce rapport de vraisemblance est ensuite multiplié par la prévalence du syndrome de Down en fonction de l'âge de la mère afin d'estimer un risque individuel pour chaque femme, exprimé en 1 sur N. La médiane est la valeur observée des marqueurs sériques parmi les grossesses non affectées du même âge gestationnel dans la population de référence.

Deux marqueurs semblent être les plus précis au premier trimestre, soit la PAPP-A et la fraction β libre de l'hormone gonadotrophine chorionique (β-hCG), mesurées entre la 8e et la 13e semaine de grossesse, le moment idéal étant avant la 12e semaine [Wheeler et Sinosich, 1998]. L'ajout d'autres marqueurs, telle l'inhibine A, mesurée entre la 10e et la 14e semaine de grossesse, ne semble pas améliorer la performance du dépistage en cas de syndrome de Down [Spencer *et al.*, 2001]. Dans le présent rapport, nous nous sommes limités à la recension des études incluant la mesure de la PAPP-A et de la fraction libre β-hCG.

Les valeurs de la β-hCG seraient presque deux fois plus élevées (1,8 MM), et celles de la PAPP-A seraient de 50 % plus basses (0,4 MM) lorsque le fœtus est atteint du syndrome de Down, comparativement aux valeurs observées dans le cas de grossesses uniques avec fœtus qui ne sont pas atteints du syndrome de Down. L'efficacité de la mesure de la PAPP-A diminue à partir de la 14e semaine, sa valeur médiane se situant à 0,9 MM à ce moment-là et à 1 MM entre la 17e et la 19e semaine [Wald *et al.*, 1996b]. Le dosage de ces marqueurs, combiné à l'âge maternel, aurait un taux de détection de 62 %, avec 5 % de résultats faux positifs [Wald *et al.*, 1997]. D'autres marqueurs et différentes combinaisons ont été étudiés, mais les résultats étaient encore moins précis [Spencer *et al.*, 2000a]. Le dépistage du syndrome de Down par les marqueurs sériques semble avoir une faible sensibilité dans le cas de grossesses gémellaires, bien que cet aspect ait été très peu étudié [Senat *et al.*, 2001].

Nous avons revu les études publiées qui ont examiné le taux de détection et de faux positifs lors du dépistage du syndrome de Down au premier trimestre avec les mesures de la PAPP-A et de la β-hCG, combinées ou non à l'âge maternel. Une description des études est présentée au tableau B-1 de l'annexe B. Les principaux résultats des études ayant combiné le risque associé aux marqueurs sériques et à l'âge maternel sont présentés au tableau 1. Au tableau 2, nous indiquons le taux de détection attendu, calculé lors de différentes études avec la mesure des marqueurs sériques, et le risque associé à l'âge maternel.

Le taux de détection observé en combinant la mesure de la β-hCG, de la PAPP-A et l'âge maternel se situe entre 56 % et 67 % (5 % de résultats faux positifs). Le taux de détection estimé pour une population, après modélisation à l'aide des données d'efficacité calculées et du risque selon l'âge de la mère, se situe entre 49 % et 79 %. Ces taux sont relativement uniformes, selon les constatations des diverses études, et ils se comparent avec la performance obtenue avec deux marqueurs au deuxième trimestre, bien que l'efficacité soit moindre comparativement au triple et au quadruple marqueurs utilisés au deuxième trimestre [Canick et Kellner, 1999].

Des résultats comparables ont été obtenus par Cuckle et van Lith en combinant par méta-analyse les résultats de 44 études ayant examiné la performance du dépistage prénatal avec différents marqueurs entre la 9e et la 11e semaine. Le taux de détection obtenu avec la PAPP-A (18 études) et la β-hCG (17 études) combinées est de 64,6 %, avec 5 % de faux positifs [Cuckle et van Lith, 1999].

Tableau 1

Taux de détection au premier trimestre obtenus avec les marqueurs sériques (β-hCG et PAPP-A), pour un taux de faux positifs de 5 %

Étude	Population	Plan de l'étude	Nbre de fœtus	Âge de gestation (semaines)	Cas de SD détectés (nombre)	Taux de détection %	Seuil
β-hCG et PAPP-A							
Casals *et al.*, 1996 (1)	Risque	R	1 138	10-13	8/19	42	–
Krantz *et al.*, 1996	–	R	505	10-13	15/22	68	1 : 255
Âge maternel, β-hCG et PAPP-A							
Wald *et al.*, 1996b*	Risque	R	460	8-14	48/77	62	1 : 275
Forest *et al.*, 1997*	Mixte	P	10 160	9-13	10/18	56	1 : 250
Berry *et al.*, 1997	Mixte	P	10 600	< 15	27/45	60	1 : 270
Wheeler *et al.*, 1998*	Risque	R	713	9-12	11/17	67	–
Haddow *et al.*, 1998*	Risque	P	3 217	9-13	29/48	60	1 : 385
Toutes les études			**25 150**		**125/205**	**61**	

(1) Un taux de détection de 82 % (5 % de faux positifs) a été obtenu en combinant l'AFP et la PAPP-A.

*Études multicentriques.

Plan : rétrospectif (R) ou prospectif (P).

SD : syndrome de Down.

Population mixte : grossesses à haut risque et à bas risque confondues. Lors de certaines études, la population n'a pas été sélectionnée.

Population à risque : population de femmes enceintes participant au diagnostic prénatal par amniocentèse ou par biopsie choriale en raison de leur risque élevé.

Tableau 2

Taux de détection au premier trimestre estimés chez une population soumise au dépistage par les marqueurs sériques β-hCG et PAPP-A combinés à l'âge maternel, pour un taux de faux positifs de 5 %

Étude	Plan de l'étude	Nbre de fœtus	Âge de gestation (semaines)	Taux de détection estimé % (IC à 95 %)
Brambati *et al.*, 1994	R	102	8-12	78,9 (64,9-92,8)
Krantz *et al.*, 1996	R	505	10-13	63
Berry *et al.*, 1997	P	10 600	< 15	49 (34-62) 55 (41-70)[1]
Wheeler *et al.*, 1998*	R	713	9-12	68,8
Tsukerman *et al.*, 1999	R	1 595	9-13	69

Plan : rétrospectif (R) ou prospectif (P).

IC : intervalle de confiance.

(1) Ratio β-hCG (MM) : PAPP-A (MM), combiné à l'âge maternel.

* Étude multicentrique.

Toutefois, un certain nombre de grossesses, lorsque le fœtus est atteint, se terminent spontanément entre le premier et le deuxième trimestre. On estime que 43 % des grossesses avec fœtus atteint du syndrome de Down se terminent spontanément par un avortement ou une mortinaissance entre le moment de la biopsie choriale (premier trimestre) et le terme. Ce pourcentage est de 23 % entre le moment de l'amniocentèse (deuxième trimestre) et le terme [Morris *et al.*, 1999]. En considérant ces pertes fœtales spontanées, il faut que le taux de détection soit d'au moins 8,3 % plus élevé pour que l'efficacité du dépistage au premier trimestre soit supérieure à celle du dépistage au deuxième trimestre [Dunstan et Nix, 1998]. Berry et ses collègues ont comparé la proportion de grossesses considérées à risque élevé lors du dépistage au premier trimestre avec celles à risque élevé décelées au deuxième trimestre. Ils ont comparé la mesure de la β-hCG libre et de la PAPP-A au premier trimestre et de l'AFP et de la hCG au deuxième trimestre pour 45 grossesses avec fœtus atteint du syndrome de Down. En combinant le risque obtenu à celui associé à l'âge maternel, ils ont détecté au premier trimestre 27 des 45 cas (60 %) (tableau 1). Le dépistage au deuxième trimestre aurait permis de détecter 39 des 45 cas, soit 12 cas supplémentaires (87 %) [Berry *et al.*, 1997]. Il n'y a pas, à notre connaissance, d'autres études comparatives publiées sur les différentes techniques de dépistage prénatal par marqueurs maternels sériques au premier et au deuxième trimestre.

La majorité des études publiées sur le dépistage maternel sérique au premier trimestre étaient rétrospectives et portaient sur des femmes à risque élevé. Si l'efficacité théorique du dépistage prénatal au premier trimestre est relativement bien connue, son efficacité pratique ou réelle n'a pas été étudiée. Certains éléments rendent difficiles le calcul du taux

de détection et l'évaluation de ses répercussions sur la diminution de la prévalence du syndrome de Down. D'une part, il est possible que le taux de détection soit surestimé puisque, lors du calcul du taux de détection, les pertes spontanées de fœtus atteints du syndrome de Down ne sont pas toujours incluses dans le dénominateur; cette question se pose également lors du dépistage au 2e trimestre. D'autre part, puisque la plupart des grossesses dont le diagnostic a été une aneuploïdie ont été interrompues volontairement, il est impossible d'évaluer la relation entre le dépistage au premier trimestre et les interruptions spontanées de la grossesse. Si les avortements spontanés ont lieu principalement lors de grossesses considérées comme étant à risque élevé, le dépistage aura peu de conséquences sur la prévalence du syndrome de Down à la naissance. De plus, si cette hypothèse était vraie, plusieurs femmes enceintes se verraient confrontées au choix d'une interruption volontaire de la grossesse, alors que leur grossesse aurait pu s'interrompre spontanément. Les répercussions de ce paramètre n'ont pas été évaluées. Le même biais de surestimation est présent lorsque l'issue de la grossesse n'est pas connue dans tous les cas, et que certains cas d'aneuploïdies peuvent ne pas être inclus dans le dénominateur pour les calculs de la performance des tests.

L'estimation du risque avec les marqueurs maternels sériques, dosés au deuxième trimestre, nécessite certains ajustements pour le poids de la mère, sa consommation de tabac, le nombre d'enfants qu'elle a déjà eus, le sexe du fœtus, la présence de diabète de type 1 ou l'origine ethnique de la mère. L'influence de ces facteurs sur le calcul des MM des marqueurs du deuxième trimestre est bien documentée, ce qui n'est pas le cas pour les marqueurs du premier trimestre. Toutefois, les ajustements mentionnés ne sont pas tous utilisés en pratique. Spencer et ses collaborateurs ont analysé l'influence de l'origine ethnique chez une population de 5 422 femmes caucasiennes, 752 afro-caribéennes et 170 asiatiques après un dépistage par marqueurs du premier trimestre. Les taux sériques des marqueurs sont significativement différents parmi les groupes, mais la conséquence de la correction sur le taux de détection est relativement faible, soit une augmentation de 1,4 % [Spencer *et al.*, 2000b]. Le poids de la mère et sa consommation de tabac ont aussi une influence significative sur la concentration des marqueurs relevée au premier trimestre, alors que le nombre de grossesses et d'enfants et le sexe du fœtus semblent avoir une influence limitée [de Graaf *et al.*, 2000]. Par ailleurs, une étude exploratoire récente révèle une corrélation significative entre les résultats du dépistage par marqueurs biochimiques au premier trimestre et les résultats lors de grossesses ultérieures. Chez la femme ayant obtenu un résultat indiquant un risque élevé de syndrome de Down lors de sa première grossesse, la probabilité d'avoir le même résultat lors des grossesses ultérieures sera de 1,5 à 2 fois plus grande. Cette corrélation a déjà été notée lors du dépistage au deuxième trimestre. Par contre, la même étude exploratoire montre qu'en ce qui concerne la clarté nucale, cette corrélation entre les différentes grossesses chez la même femme est absente [Spencer, 2001].

La mesure des marqueurs du premier trimestre permettrait également de détecter 63 % des cas de trisomie 18 [Orlandi *et al.*, 1997], mais elle ne détecte pas les malformations ouvertes du tube neural. Les concentrations sériques de hCG, de β-hCG et de PAPP-A sont de 0,31, 0,22 et 0,30 MM, respectivement, dans le cas de grossesses avec un fœtus affecté par la trisomie 18 [Haddow *et al.*, 1998]. Le taux d'avortements spontanés serait de 83 % entre le premier trimestre et le terme lorsque le fœtus est atteint de trisomie 18 ou 13 (syndrome de Patau) [Whitlow *et al.*, 1999].

En résumé, les marqueurs du premier trimestre, combinés à l'âge maternel, pourraient permettre de détecter entre 56 % et 67 % (61 % en moyenne) des cas de syndrome de Down, avec 5 % de faux positifs. Cette performance semble comparable à celle des marqueurs du deuxième trimestre, même si plusieurs études portaient sur des femmes enceintes à risque élevé et ne tenaient pas compte des pertes spontanées de fœtus atteints du syndrome de Down entre le premier et le deuxième trimestre. Une seule étude ayant comparé le dépistage maternel sérique au premier et au deuxième trimestre montre une nette supériorité pour ce dernier. Ces résultats doivent être confirmés par des études de plus grande envergure. À performance égale, le dépistage au premier trimestre offre la possibilité d'un diagnostic plus précoce et le désavantage d'un diagnostic inutile chez un pourcentage plus élevé de femmes dont la grossesse se serait interrompue spontanément avant terme.

5

L'ÉCHOGRAPHIE PRATIQUÉE AU PREMIER TRIMESTRE

L'échographie pratiquée au premier trimestre est une méthode fiable d'estimation de l'âge de la gestation, et elle permet la détection précoce et une meilleure prise en charge des grossesses multiples. Elle contribue également à une meilleure appréciation des problèmes de croissance intra-utérine. Le dépistage prénatal par échographie à la fin du premier trimestre de la grossesse consiste à mesurer la clarté nucale, c'est-à-dire l'espace sous-cutané situé entre la peau et la colonne cervicale du fœtus. La raison de l'augmentation de la clarté nucale chez les fœtus trisomiques est encore controversée. Elle serait due à un certain degré d'œdème qui se forme au niveau de la nuque du fœtus, favorisé par sa tendance à se placer en position dorsale et par la laxité de sa peau au niveau du cou. L'œdème est relié à plusieurs pathologies, dont les malformations cardiaques et les anomalies chromosomiques [Berger, 1999]. En plus de la présence d'un œdème, d'après certaines hypothèses, une anomalie du métabolisme avec hypersécrétion des mucopolysaccharides serait à l'origine d'une clarté nucale augmentée. L'augmentation de la clarté nucale est aussi associée à la présence d'un hygrome cystique attribuable à des problèmes de circulation lymphatique et veineuse au niveau des veines jugulaires, et elle témoigne souvent d'autres anomalies congénitales [Stewart et Malone, 1999].

5.1 Efficacité de la mesure de la clarté nucale

La mesure de la clarté nucale s'effectue entre la 10e et la 14e semaine de gestation. Lorsqu'elle est égale ou supérieure à 3 mm ou qu'elle dépasse le 95e ou le 99e centile pour l'âge de la gestation, elle indique un risque élevé de syndrome de Down ainsi que d'autres aneuploïdies et malformations fœtales [Devine et Malone, 1999]. La définition de la clarté nucale n'est pas uniforme dans la littérature, ce qui rend difficile la synthèse des résultats des études. Selon l'étude, le seuil de risque est fixé entre 2,5 mm et 4 mm. L'utilisation d'un seuil fixe n'est pas appropriée dans le cas des grossesses normales, en raison de l'augmentation physiologique de la clarté nucale entre la 9e et la 14e semaine de grossesse. L'adoption d'un seuil variable selon la semaine de grossesse permet d'améliorer la performance du dépistage et de diminuer les résultats faux positifs [Faraut *et al.*, 1999; Nicolaides *et al.*, 1996; Pajkrt *et al.*, 1995].

Dans le cas de grossesses gémellaires, il est possible de mesurer la clarté nucale de chaque fœtus. Dans le cas de grossesses bichoriales, le risque est calculé pour chaque fœtus, indépendamment. Dans le cas de grossesses monochoriales, il n'existe pas à l'heure actuelle de données permettant d'établir laquelle des deux mesures doit servir à établir le risque [Senat *et al.*, 2001].

La mesure de la clarté nucale exige une technique standardisée qui garantisse sa reproductibilité. Elle doit se faire lorsque le fœtus est en position sagittale, avec la nuque en position neutre, c'est-à-dire lorsque l'angle entre le rachis sagittal et l'occiput est égal à zéro [Whitlow *et al.*, 1998; Senat *et al.*, 2001]. Dans un petit nombre de cas, l'examen ne peut pas se réaliser ou nécessite plus de temps en raison de la position fœtale qui ne permet pas de mesurer adéquatement la clarté nucale. Un examen ultérieur s'avère alors nécessaire. Le matériel utilisé doit être de bonne qualité; il doit être muni d'une boucle visuelle (*video-loop function*) et de curseurs capables d'assurer des mesures à une décimale près, ce qui signifie que chaque déplacement d'un curseur ne doit pas dépasser 0,1 mm [Mahieu-Caputo *et al.*, 2002; Nicolaides *et al.*, 2002]. Le taux de réussite et la reproductibilité de la mesure sont analysés plus loin dans ce rapport (section 5.2).

Plusieurs études ont examiné la performance de la mesure de la clarté nucale pour ce qui est du dépistage des aneuploïdies au premier trimestre de la grossesse. Certaines d'entre elles présentent le taux de détection et le taux de faux positifs sans tenir compte du risque associé à l'âge maternel (tableau 3), alors que d'autres combinent le risque associé à l'âge maternel et à l'épaisseur de la clarté nucale (tableau 4). Lorsque les études ont présenté les résultats selon les deux méthodes décrites pour calculer le risque, soit la clarté nucale seule ou associée à l'âge maternel, l'étude n'est présentée qu'au tableau 4.

En moyenne, le taux de détection avec la mesure de la clarté nucale est de 66 % dans les études réalisées sur une population mixte ou qui n'a pas été sélectionnée, et de 69 % lorsque les études portent seulement sur des femmes à risque élevé, c'est-à-dire celles auxquelles on a recommandé l'amniocentèse ou la biopsie du chorion en raison d'un risque élevé. Lorsqu'on combine le risque associé à la clarté nucale et celui inhérent à l'âge de la mère, le taux moyen de détection est de 80 %. Il faut toutefois souligner que le seuil de risque et le taux de faux positifs sont différents d'une étude à l'autre.

Dans une revue récente, Stewart et Malone rappellent le problème de la surestimation du taux de détection lorsque le calcul ne tient pas compte des pertes spontanées entre le premier trimestre et le terme. À titre d'exemple, en calculant la prévalence du syndrome de Down au premier trimestre avec les données de l'étude de Snijders et de ses collègues, le taux de détection pourrait être de 60 % au lieu de 82 % (8,3 % de faux positifs) [Haddow, 1998; Snijders *et al.*, 1998]. Cette remarque est d'autant plus pertinente que l'étude de Snijder et de ses collègues a examiné la clarté nucale chez 96 127 fœtus dans une population non sélectionnée, dans 22 centres du Royaume-Uni. Les 306 échographistes ayant participé à l'étude utilisaient des normes uniformes pour l'évaluation échographique et le calcul du risque [Stewart et Malone, 1999].

Cela expliquerait également la raison pour laquelle des études de population destinées à vérifier les répercussions du dépistage prénatal du syndrome de Down ont montré que, malgré un taux de détection élevé et un taux tout aussi élevé d'interruptions de la grossesse, la prévalence des naissances vivantes avec syndrome de Down ne diminue que légèrement, probablement à cause du dépistage et du diagnostic d'un nombre croissant de cas qui se seraient terminés spontanément entre le moment du diagnostic et le terme [Mutton *et al.*, 1998; De Vigan *et al.*, 1999]. En effet, les données présentées par Mutton et ses collègues montrent que, en Angleterre et au pays de Galles, le nombre de cas de syndrome de Down diagnostiqués en phase prénatale est passé de 321 en 1989, à 696 en 1997 (augmentation de 54 %), mais que le nombre de cas diagnostiqués après la naissance (incluant les naissances vivantes, les mortinaissances et les décès néonatals) est passé de 760 en 1989, à 640 en 1997 (diminution de 16 %) [Mutton *et al.*, 1998]. Selon les données du Registre des anomalies congénitales de Paris, 76,3 % des 670 cas de syndrome de Down ont été diagnostiqués en phase prénatale entre 1992 et 1997; la prévalence des naissances avec syndrome de Down est passée de 9,0 à 7,7 pour 10 000 naissances pendant la même période [De Vigan *et al.*, 1999].

La vérification de l'issue de la grossesse est un autre facteur qui influe sur le taux de détection. Seules quelques études révélaient cette information dans tous les cas [Komman *et al.*, 1996; Nicolaides *et al.*, 1994; Taipale *et al.*, 1997; Schwarzler *et al.*, 1999]. Dans les autres, le pourcentage varie entre 83 % et 98 %,

Tableau 3

Taux de détection du syndrome de Down et taux de faux positifs obtenus avec la mesure de la clarté nucale effectuée au premier trimestre

Étude	Échographie	Nbre de fœtus	Semaines de gestation	CN (mm ou centile)	Taux de détection Cas détectés/nombre cas (%)		FP %
	Voie				Aneu-ploïdies	SD	
POPULATION MIXTE OU NON SÉLECTIONNÉE							
Bewley *et al.*, 1995	–	1 127	8-13	≥ 3	2/5 (40)	1/3 (33)	6
Hafner *et al.*, 1995	TA	1 972	10-13	≥ 2,5	8/11 (73)	2/4 (50)	1,2
Szabo *et al.*, 1995	TV	3 380	9-12	≥ 3	43/46 (94)	27/30 (90)	1,6
Kornman *et al.*, 1996	TA	923	≤ 13	≥ 3	2/10 (20)	2/7 (29)	4
Taipale *et al.*, 1997	TV	10 010	10-15,9	≥ 3	18/26 (69)	7/13 (54)	1
Thilaganathan *et al.*, 1997	–	3 604	10-14	–	14/18 (78)	5/7 (71)	5
Hafner *et al.*, 1998	–	4 233	10-13	≥ 2,5	11/17 (65)	3/7 (43)	1,7
Pajkrt *et al.*, 1998b	TA	1 473	10-14	≥ 3	8/15 (53)	6/9 (67)	2,2
Whitlow *et al.*, 1999*	TA + TV	6 443	11-14+6	≥ 99e	31/40 (78)	15/23 (65)	1
Toutes les études		**33 165**				**68/103 (66)**	
POPULATION À RISQUE ÉLEVÉ							
Savoldelli *et al.*, 1993	TA	1 400	9-12	≥ 4	19/43 (44)	15/28 (54)	0,4
Nicolaides *et al.*, 1994	TA	1 273	10-13+6	≥ 3	33/46 (72)	21/25 (84)	4,5
Brambati *et al.*, 1995	TA + TV	1 819	8-15	≥ 3	13/43 (30)	–	4
Comas *et al.*, 1995	TV	453	9-13	≥ 3	9/18 (50)	4/7 (57)	9,3
Pajkrt *et al.*, 1998a**	TA	2 247	10-14	≥ 3	30/63 (48)	25/36 (69)	4
Acacio *et al.*, 2001	TA/TV	230	10-14	≥ 2,5	16/23 (70)	9/12 (75)	12,5
Toutes les études		**7 422**				**74/108 (69)**	

CN : clarté nucale; SD : syndrome de Down; FP : faux positifs; - : non spécifié; TA : échographie par voie transabdominale; TV : échographie par voie transvaginale; TA + TV : échographie par voie transabdominale, et transvaginale si la visualisation n'est pas satisfaisante; TA/TV : échographie par voie transabdominale ou transvaginale.

* 1 632 fœtus déjà inclus dans l'étude d'Economides *et al.*, 1998.

** L'ajustement de la mesure pour les variations dues à l'âge de la gestation n'améliore pas la performance obtenue.

Tableau 4

Taux de détection et de faux positifs obtenus avec la mesure de la clarté nucale effectuée au premier trimestre (10-14 semaines) combinée à l'âge maternel

Étude	Échographie	Nbre de fœtus	Seuil	Taux de détection Cas détectés (%)		FP
	Voie			Aneuploïdies	SD	%
POPULATION MIXTE OU NON SÉLECTIONNÉE						
Pandya *et al.*, 1995b*	TA + TV	20 381	1 : 100	129/164 (79)	69/86 (80)	4,9
Snijders *et al.*, 1998*	TA + TV	96 127	1 : 300§	521/651 (80)	268/326 (82)(1)	8,3
Theodoropoulos *et al.*, 1998*	TA + TV	3 550	1 : 100 1 : 300	19/22 (86) 21/22 (95)	9/11 (82) 10/11 (91)	2,6 4,9
Pajkrt *et al.*, 1998b	TA	1 473	1 : 100 1 : 300	9/15 (60) 13/15 (87)	7/9 (78) 9/9 (100)	7,6 19
Schwarzler *et al.*, 1999	TA + TV	4 523	1 : 270	18/23 (78)	10/12 (83)	4,7
Thilaganathan *et al.*, 1999	TA	11 398	1 : 200	40/49 (81)	16/21 (76)	4,7
Zoppi *et al.*, 2000**	TA + TV	5 210	1 : 100 1 : 300	54/73 (74) 65/73 (89)	33/47 (70) 38/47 (81)	4,2 11,1
Brizot *et al.*, 2001	TA + TV	2 996	1 : 100 1 : 300	18/22 (82) 18/22 (82)	9/10 (90) 9/10 (90)	3,1 7,4
Gasiorek-Wiens *et al.*, 2001*	TA + TV	21 959	1 : 100 1 : 300	378/484 (78) 423/484 (87)	167/210 (80) 184/210 (88)	6 13
Michailidis *et al.*, 2001	TA + TV	7 447		-	19/23 (83)	5
Zoppi *et al.*, 2001	TA + TV	10 001	1 : 100 1 : 300	81/110 (74) 97/110 (88)	49/64 (77) 58/64 (90)	3 9
Toutes les études		**185 065**			**656/819 (80)¶**	

SD : syndrome de Down; FP : taux de faux positifs; - : non spécifié; TA : échographie par voie transabdominale; TV : échographie par voie transvaginale.

* Études multicentriques.

** Le moment de la mesure dans cette étude varie entre 10^{+3} jours et 13^{+6} jours semaines.

(1) Le taux est de 77 % si on fixe le taux de faux positifs à 5 %.

§ Si le seuil de risque est une CN > 95e percentile, le taux de détection est de 71 % pour les aneuploïdies et de 72 % pour le SD, avec 4,4 % de résultats faux positifs.

¶ Ce taux moyen a été calculé en considérant les résultats avec un seuil de risque de 1 : 100 pour les études dont plusieurs seuils de risque ont été présentés.

ou cette donnée n'est pas rapportée. La majorité des études utilisent un plan rétrospectif et rapportent seulement le suivi de fœtus dont la clarté nucale est plus grande que le seuil choisi. La définition de ce seuil et les semaines de grossesse au cours desquelles la mesure est réalisée varient d'une étude à l'autre.

Les différences importantes dans le taux de détection et de faux positifs entre les études s'expliqueraient principalement par la diversité des populations étudiées, le manque de standardisation de la technique, des variations dans la formation des professionnels effectuant les échographies, les mécanismes de contrôle de la qualité, les techniques échographiques utilisées, la définition du seuil de risque et la qualité du suivi de l'issue des grossesses [Stewart et Malone, 1999]. À la lumière des différences observées entre les études, et tout en faisant ressortir le potentiel de la clarté nucale mesurée au premier trimestre de la grossesse en tant que marqueur précoce du syndrome de Down, les auteurs s'interrogent sur l'applicabilité du dépistage par échographie pratiquée au premier trimestre en dehors de centres de niveau tertiaire.

La variation dans les résultats obtenus par les divers centres ressort aussi dans l'étude de Haddow et de ses collègues, dans laquelle la clarté nucale a été mesurée chez 3 991 fœtus ayant un risque élevé de syndrome de Down, dans 16 centres de diagnostic prénatal aux États-Unis. Le taux de réussite rapporté est de 83 %, variant entre 61 % et 100 % selon les centres. Le taux de détection moyen des 16 centres, basé sur la mesure de la clarté nucale au-delà du 95e centile pour la semaine de gestation, établi pour chaque centre, est de 31 %, avec 5 % de faux positifs, mais il se situe entre 0 % et 100 % entre les différents centres [Haddow *et al.*, 1998]. La standardisation de la mesure et le contrôle de la qualité permettraient d'assurer une meilleure reproductibilité et précision de la mesure. Pour ce faire, la *Fetal Medicine Foundation* a mis en place un système de contrôle de la qualité qui comprend un enseignement tenant compte de l'expérience antérieure des échographistes et une période de validation de 50 examens, avec corrections et commentaires sur chaque image. Ensuite, une analyse statistique semestrielle de la répartition de la mesure de la clarté nucale de chaque échographiste permet de déceler les déviations; le cas échéant, l'analyse des images sélectionnées de façon aléatoire permet à l'échographiste de corriger sa technique [Senat *et al.*, 2001]. Il faut souligner que dans le cas de la plupart des études récentes [Brizot *et al.*, 2001; Gasiorek-Wiens *et al.*, 2001; Zoppi *et al.*, 2001], les échographistes ont reçu un certificat de compétence de la *Fetal Medicine Foundation*. Le taux de détection obtenu dans ces études est excellent, variant entre 77 % et 90 %, pour 3 % à 6 % de résultats faux positifs. Ces expériences prouvent que la formation spécifique des échographistes et le contrôle de la qualité jouent un rôle pivot si on veut optimiser le dépistage par cette technique.

En plus des limites déjà mentionnées, les études montrent des différences quant à la technique échographique employée, soit abdominale, soit vaginale, et au temps alloué à l'examen, qui est variable ou qui n'est pas rapporté. Dans le cas de populations non sélectionnées, la performance de la mesure de la clarté nucale est supérieure si on utilise la voie abdominale combinée à la voie vaginale.

En résumé, le but de l'échographie pratiquée au premier trimestre de la grossesse entre la 10e et la 14e semaine est de mesurer la clarté nucale. La clarté nucale indique un risque élevé de syndrome de Down ou d'autres aneuploïdies lorsqu'elle est ≥ 3 mm (entre 2,5 et 4 mm selon les études) ou qu'elle se situe au-delà du 95e ou du 99e centile pour l'âge gestationnel. Le taux de détection moyen est de 69 %

dans les études incluant des populations à risque élevé, et de 66 % dans les études incluant des populations mixtes ou non sélectionnées. Il est de 80 % lorsque la mesure de la clarté nucale est combinée à l'âge maternel pour l'évaluation du risque chez les populations mixtes ou non sélectionnées. Comme c'est le cas pour les marqueurs sériques, ce taux pourrait être inférieur si on tenait compte de la prévalence du syndrome de Down à terme au lieu de la prévalence au premier trimestre. Les variations observées entre les études et entre les centres témoignent des difficultés dans l'utilisation de la mesure de la clarté nucale en dehors des centres tertiaires ou du contexte expérimental ou en l'absence d'une formation spécifique à la technique.

5.2 Taux de réussite de la technique et reproductibilité de la mesure de la clarté nucale

Un grand nombre d'études menées sur la performance de la mesure de la clarté nucale rapportent le taux de réussite dans l'application de la technique et la reproductibilité de cette mesure. La position du fœtus est une condition *sine qua non* de la précision de la mesure, et le temps alloué à l'examen, les compétences des échographistes et la qualité du matériel peuvent avoir des conséquences sur le taux de réussite et sur la reproductibilité de la mesure.

Les tableaux 5 et 6 indiquent le taux de réussite et le coefficient de reproductibilité obtenus par différentes études, en précisant la technique échographique employée ainsi que le temps alloué à l'examen.

Mis à part l'étude de Kornman et de ses collègues, le taux de réussite varie entre 82 % et 100 %. Adekunle et ses collaborateurs mentionnent que, pour 846 (15 %) des 5 821 grossesses incluses dans leur étude, la clarté nucale n'a pas été mesurée, soit parce qu'il n'a pas été possible de le faire, soit que l'examen a été refusé [Adekunle *et al.*, 1999].

Dans certains études, on a limité le temps alloué à la mesure de la clarté nucale alors que, dans d'autres, les échographistes pouvaient prendre tout le temps qui leur était nécessaire pour l'obtention de la mesure. Dans l'étude de Kornman et de ses collègues, par exemple, on allouait trois minutes supplémentaires pour mesurer la clarté nucale, soit le temps de mesure le plus court de toutes les études recensées qui ont utilisé l'échographie par voie transabdominale. Il est intéressant de constater que les taux de réussite et de détection obtenus dans cette dernière étude, qui sont de 58 % et 29 % respectivement [Kornman *et al.*, 1996], représentent les taux les plus faibles ayant été rapportés.

Chung et ses collègues ont calculé le taux de réussite et les variations intra-opérateur en mesurant la clarté nucale avec une technique tridimensionnelle par voie vaginale chez 86 fœtus entre 10 et 14^{+6} jours semaines de grossesse. Une mesure satisfaisante a été obtenue dans tous les cas. La variation intra-opérateur a été évaluée pour tous les fœtus avec deux mesures. La différence moyenne entre les deux mesures est de 0,002 mm ± 0,124 mm (p = 0,862) [Chung *et al.*, 2000].

Un certain nombre d'études ont calculé un coefficient de reproductibilité de la mesure, soit intra-opérateur, inter-opérateurs ou inter-curseurs (tableau 6). Un coefficient de reproductibilité égal à 0,40 mm signifie que si la mesure de la clarté nucale par échographie TA est égale à 2,2 mm, la vraie valeur peut être de 1,8 mm ou de 2,6 mm. Ces différences ont des conséquences majeures lors du calcul du risque. Par exemple, pour une femme de 29 ans, une clarté nucale de 2,2 mm correspond à un risque

Tableau 5
Taux de réussite de la mesure de la clarté nucale

Étude	Temps alloué à l'examen	Semaines de grossesse	Échographie	Taux de réussite (%)
Hafner *et al.*, 1995	–	10-13	TA	100
Braithwaite *et al.*, 1995	20 minutes	12-13	TA TV TA + TV	92 90 100
Pandya *et al.*, 1995b	–	10-14	TA + TV	100
Kornman *et al.*, 1996	3 minutes additionnelles	< 10-14	TA	58
Pajkrt *et al.*, 1998a	Illimité	10-14	TA	98
Pajkrt *et al.*, 1998b	Illimité	10-14	TA	96
Whitlow *et al.*, 1998	30 minutes Majorité : 10 minutes	10-14 –	TA TA + TV	82 97
Theodoropoulos *et al.*, 1998	–	10-14	TA + TV	100
Kurjak *et al.*, 1999	15-20 minutes 3-5 minutes	10-14	TV 2-D TV 3-D	85 100
Thilaganathan *et al.*, 1999	–	10-14	TA	90
Chung *et al.*, 2000	5 minutes en moyenne	10-14^{+6}	TV 3-D	100
Gasiorek-Wiens *et al.*, 2001	–	10-14	TA + TV	100
Zoppi *et al.*, 2001	–	10-14	TA + TV	100

TA : échographie par voie transabdominale; TV : échographie par voie transvaginale; – : non spécifié.

de 1 : 1853, mais une clarté nucale de 2,6 mm correspond à un risque de 1 : 122 [Braithwaite *et al.*, 1995].

Roberts et ses collègues ont observé une faible reproductibilité de la mesure de la clarté nucale. Dans leur étude, le risque a été modifié dans 9 des 48 cas évalués (18,8 %) après une deuxième mesure effectuée par un autre échographiste. Trente mesures ont présenté une différence de 1 mm, et quatre une différence de 2 mm. Après une deuxième mesure prise par le même échographiste, le risque a été modifié dans 15 des 86 cas évalués (17,5 %), et 27 mesures ont montré une différence de 1 mm. Après la deuxième évaluation d'une image fixée, dans 16 des 129 cas le risque a été modifié (12,4 %), et 31 mesures ont présenté une différence de 1 mm [Roberts *et al.*, 1995].

En résumé, la mesure de la clarté nucale est réalisée de façon satisfaisante dans 82 % à 100 % des cas. Le taux de réussite est de 58 % pour une étude où l'on allouait seulement 3 minutes additionnelles

Tableau 6
Coefficient de reproductibilité de la mesure de la clarté nucale

Étude	Temps alloué à l'examen	Semaines de grossesse	Échographie	Coefficient de reproductibilité
Pandya *et al.*, 1995a	–	10-14	TA	0,54 mm (intra-opérateur) 0,62 mm (inter-opérateurs) 0,58 mm (inter-curseurs)
Braithwaite *et al.*, 1995	20 minutes 20 minutes	12-13	TA TV	0,40 mm 0,22 mm
Taipale *et al.*, 1997	–	10-15,9	TV	0-0,25 mm (intra-opérateur) 0-0,3 mm (inter-opérateurs)
Whitlow *et al.*, 1998	20 minutes	11^{+2}-14^{+5}	TA	0,48 mm (neutre) 0,70 mm (flexion) 1,04 mm (extension)
Schwärzler *et al.*, 1999	–	10-14	TA + TV	0,35 mm (intra-opérateur) 0,38 mm (inter-opérateurs)

TA : échographie par voie transabdominale; TV : échographie par voie transvaginale; – : non spécifié

pour la mesure de la clarté nucale. Le taux de réussite est plus élevé dans les études où une échographie transvaginale est pratiquée à la suite d'une mesure insatisfaisante de la clarté nucale obtenue par voie abdominale; il atteint 100 % lorsqu'on utilise une technique transvaginale en 3D. Le coefficient de reproductibilité varie entre 0,22 mm et 1,04 mm parmi les études, et ces variations ont des conséquences majeures dans le calcul du risque. La majorité des études sur la performance de la mesure de la clarté nucale ne rapportent pas le taux de répétition des mesures.

5.3 Rôle de la mesure de la clarté nucale dans le dépistage d'autres pathologies fœtales

La clarté nucale augmentée, c'est-à-dire égale ou supérieure à 3,5 mm au premier trimestre de la grossesse, serait associée dans la majorité des cas à des problèmes fœtaux, indépendamment du résultat du caryotype [Cha'Ban *et al.*, 1996; Bilardo *et al.*, 1998; Brady *et al.*, 1998; Adekunle *et al.*, 1999; Senat *et al.*, 2002]. Les résultats des études ayant examiné cette question sont résumés au tableau 7. La prévalence des anomalies fœtales dans la population est relativement basse, et bien qu'elle semble augmenter lorsque la mesure de la clarté nucale augmente, on ne peut pas encore tirer de conclusions définitives [Souka *et al.*, 1998].

Par ailleurs, une augmentation de la clarté nucale pourrait être aussi associée à un risque d'avortement spontané plus élevé (2,9 % contre 1,7 %) [Bewley *et al.*, 1995]. Pajkrt et ses collègues ont analysé la relation entre la mesure de la clarté nucale et l'issue de la grossesse dans le cas de 2 088 fœtus ayant un caryotype normal et sans anomalie de structure.

Les résultats montrent que le ratio de vraisemblance (*likelihood ratio*) des avortements spontanés augmente à mesure que la clarté nucale augmente. Pour les mesures de clarté nucale de moins de 3 mm, ce ratio est de 1,2. Entre 3,0 et 3,9 mm, il est de 3,1, et lorsque la clarté nucale est de 4 mm et plus, le ratio atteint 6,8. La plupart des avortements spontanés ont été observés au sein du groupe des fœtus dont la clarté nucale était de 3 mm et plus. Pour expliquer ces résultats, on a émis comme hypothèse que la clarté nucale augmentée pourrait caractériser les fœtus ayant un caryotype normal, mais aussi une probabilité plus élevée de décéder *in utero* à cause de malformations cardiaques. L'avortement spontané de ces fœtus serait attribuable à l'anomalie cardiaque et non au procédé diagnostique (amniocentèse ou biopsie choriale). En outre, une clarté nucale augmentée identifierait des fœtus instables au niveau de l'hémodynamique

Tableau 7

Suivi des fœtus ayant un caryotype normal, mais dont la mesure de la clarté nucale est augmentée

Étude	Durée du suivi	Nombre de fœtus avec clarté nucale > 3,5 mm		
	Nbre de mois	Caryotype		Caryotype normal
		anormal	normal	
Cha'Ban *et al.*, 1996	4-32	26/54 (48 %)	28/54 (52 %)	Nés vivants, développement physique et mental normal : 19/28 (68 %) Malformations détectées en phase prénatale : 7/28 (25 %) Pertes fœtales : 2/28 (7 %)
Bilardo *et al.*, 1998	–	25/74 (34 %)	49/74 (66 %)	Nés vivants sans anomalie : 32/49 (65 %) Anomalies diverses : 11/49 (22 %) Avortements, mortinaissances et décès néonatals : 6/49 (12 %)
Brady *et al.*, 1998	6-42	–	90	Anomalies majeures : 9/90 (10 %) Anomalies mineures : 14/90 (16 %) Perdus de vue : 1/90 (1 %)
Adekunle *et al.*, 1999	12-38	15/53 (28 %)	38/53 (72 %)	Nés vivants sans anomalie : 16/38 (42 %) Nés vivants, malformations détectées en phase prénatale : 7/38 (18 %) Pertes fœtales : 7/38 (18 %) Perdus de vue : 8/38 (21 %)
Senat *et al.*, 2002	12-72	71/160 (44 %)	89/160 (56 %)	Nés vivants sans anomalie : 48/89 (54 %) Nés vivants, malformations détectées en phase prénatale : 6/89 (7 %) Malformations diagnostiquées à la naissance : 4/89 (4 %) Retard du développement neurologique : 4/89 (4 %) Problèmes orthopédiques légers : 2/89 (2 %) Pertes fœtales : 17/89 (19 %) Perdus de vue : 8/89 (9 %)

à cause d'une décompensation cardiaque temporaire : ces fœtus ne résisteraient pas au stress des procédés diagnostiques [Pajkrt *et al.*, 1999].

Hyett et ses collaborateurs ont analysé l'utilité de la mesure de la clarté nucale entre la 10e et la 14e semaine de grossesse pour le dépistage des malformations cardiaques. La clarté nucale a été mesurée en utilisant l'échographie abdominale, suivie d'une échographie vaginale lorsque la mesure n'a pas été possible par voie abdominale. L'issue des 31 162 grossesses uniques a été extraite des banques de données informatisées. Le calcul de la sensibilité et de la spécificité exclut 323 grossesses où une anomalie chromosomique a été détectée, ainsi que 317 cas d'avortements spontanés, tout comme les 1 368 grossesses pour lesquelles on n'avait pas d'informations sur l'issue de la grossesse. Les résultats montrent que 56 % des malformations cardiaques majeures sont associées à une mesure de la clarté nucale au-delà du 95e centile [Hyett *et al.*, 1999]. Il faut noter que le coût du dépistage pourrait être considérablement augmenté si tous les fœtus ayant un caryotype normal mais une clarté nucale augmentée devaient par la suite être soumis à des examens plus spécialisés, telle l'échocardiographie fœtale. À ce jour, une seule étude a été publiée sur l'utilité diagnostique de l'échocardiographie transvaginale chez les fœtus dont la mesure de la clarté nucale était supérieure au 95e centile. Lors de cette étude, on a obtenu une sensibilité de 88 % et une spécificité de 97 % pour le diagnostic des malformations cardiaques [Haak *et al.*, 2002].

En résumé, une augmentation de la clarté nucale chez le fœtus dont le caryotype est normal peut renseigner sur la présence d'autres malformations ou maladies fœtales, spécialement des malformations cardiaques. Par ailleurs, le risque d'avortement spontané parmi les fœtus dont le caryotype est normal s'accroît proportionnellement à l'augmentation de la clarté nucale.

6

LE TEST COMBINÉ : COMBINAISON DES MARQUEURS SÉRIQUES ET ÉCHOGRAPHIQUES DU PREMIER TRIMESTRE

La combinaison des marqueurs sériques et échographiques du premier trimestre peut améliorer sensiblement la performance du dépistage précoce du syndrome de Down et d'autres aneuploïdies [Stewart et Malone, 1999]. Nous avons passé en revue les études prospectives et rétrospectives ayant examiné les taux de détection et de faux positifs du dépistage combiné, c'est-à-dire le dosage des marqueurs sériques et la mesure de la clarté nucale au premier trimestre. Ces études sont décrites au tableau B-3 (annexe B).

Les tableaux 8 et 9 présentent, respectivement, les résultats obtenus lors des études prospectives et rétrospectives.

Les études ont été effectuées sur des populations différentes quant au risque de syndrome de Down et d'aneuploïdies. Une seule étude présente en détail l'issue de la grossesse [Benattar *et al.*, 1999], et deux autres l'ajustement du taux de détection en considérant les pertes fœtales spontanées entre le premier trimestre et le terme [Biagiotti *et al.*, 1998; Krantz *et al.*, 2000]. Elles rapportent le taux de détection observé avec la mesure de la clarté nucale et du dosage de la PAPP-A et de la β-hCG, ainsi que l'âge maternel [Orlandi *et al.*, 1997; De Biasio *et al.*, 1999; De Graaf *et al.*, 1999], ou estimé auprès d'une population sur la base des mesures effectuées et de la distribution des naissances par âge maternel [Orlandi *et al.*, 1997; Wald et Hackshaw, 1997; Biagiotti *et al.*, 1998; Benattar *et al.*, 1999; Spencer *et al.*, 1999; Krantz *et al.*, 2000]. Deux études prospectives ont combiné la clarté nucale, le dosage de la β-hCG libre et l'âge maternel [Noble *et al.*, 1996; Scott *et al.*, 1996]. L'étude de Noble et de ses collègues exclut les cas d'avortements spontanés (n = 10) et d'interruptions volontaires de la grossesse à la suite d'un diagnostic de malformation fœtale (n = 14). Les données concernant la mesure de la clarté nucale sont celles d'une étude publiée par Brizot et ses collaborateurs en 1995 [Noble *et al.*, 1996]. L'étude publiée par Scott et ses collègues en 1996 ne fait pas mention des exclusions ni de pertes au suivi. Malgré ces différences méthodologiques, le taux de détection varie entre 85 % et 100 %, pour un taux de faux positifs allant de 3,3 % à 14 % dans les études prospectives, et entre 76 % et 89 % (taux de faux positifs 5 %) dans les études rétrospectives.

Krantz et ses collaborateurs ont utilisé une technique à base de sang séché sur papier filtre pour le dosage des marqueurs sériques. Tous les cas de trisomie 18 ont été détectés (13/13). Cette étude présente le taux de détection ajusté pour les pertes fœtales spontanées. De plus, les auteurs minimisent le biais de surestimation provoqué par le fait qu'on n'a pas pu retracer tous les cas de syndrome de Down à la naissance, puisque les cas recensés à la naissance correspondent au nombre de cas attendus [Krantz *et al.*, 2000]. L'utilisation du papier filtre revêt un intérêt particulier dans l'organisation d'un programme de dépistage, puisque le transport des échantillons frais peut affecter les concentrations des marqueurs sériques et augmenter le taux de faux positifs [Massé *et al.*, 2000]. Toutefois, l'utilisation de spécimens de sang séché sur papier filtre augmente l'imprécision des dosages des marqueurs et diminue donc, théoriquement, la performance du dépistage. Pour l'instant, cette technique s'utilise de façon limitée dans toute situation de dépistage de masse où on peut tolérer un niveau élevé d'imprécision, par exemple pour le dépistage néonatal de la phénylcétonurie. Dans tous les cas, il faut valider l'exactitude du dépistage après comparaison avec des techniques traditionnelles [O'Broin *et al.*, 1995; Adam *et al.*, 2000].

Dans leur étude rétrospective publiée en 1998, Biagiotti et ses collègues ont estimé un taux de détection de 75,8 %. Ils ont également calculé que, si tous les fœtus atteints susceptibles d'être avortés

Tableau 8

Études prospectives ayant examiné le taux de détection et de faux positifs de la combinaison de marqueurs sériques et échographiques visant le dépistage du syndrome de Down au premier trimestre

Étude	Seuil	Nbre de fœtus	Semaines de gestation	Test	Taux de détection Cas détectés (%)	FP (%)
POPULATION MIXTE OU NON SÉLECTIONNÉE						
Benattar *et al.*, 1999	1 : 250	1 656	12-14	Échographie TA AFP, β-hCG libre Âge maternel	5/5 (100)*	9,7
De Biasio *et al.*, 1999**	1 : 350	1 467	10-13+6	Échographie TA PAPP-A, β-hCG libre Âge maternel	11/13 (85)	3,3
Krantz *et al.*, 2000	1 : 270	5 809	10+4-13+6	Échographie¶ PAPP-A, β-hCG libre Âge maternel	(91) (70)	5 1,4
POPULATION À RISQUE ÉLEVÉ						
Noble *et al.*, 1996	–	2 561	10-13	Échographie TA β-hCG libre Âge maternel	(85)	5
Scott *et al.*, 1996	1 : 250	302	10-13	Échographie TA β-hCG libre Âge maternel	(87,5)	14
Orlandi *et al.*, 1997	1 : 380	744†	9-13+4	Échographie TA PAPP-A, β-hCG libre Âge maternel	(87)	5

FP : taux de faux positifs; TA : échographie par voie transabdominale.

* Aneuploïdies : taux de détection de 7/7.

** On a recommandé à 704 femmes (48 %) un procédé diagnostique à cause de leur âge avancé.

¶ Selon le protocole de la *Fetal Medicine Foundation*, et pratiquée par un échographiste formé par cette institution.

† 2 010 femmes enceintes ont participé à l'étude, mais seulement 744 ont été soumises à une échographie.

spontanément (44 %) avaient été détectés au premier trimestre, le taux de détection attendu aurait été de 57 % [Biagiotti *et al.*, 1998].

Wald et Hackshaw ont combiné les données de trois études, soit 1) la mesure de la clarté nucale chez 86 fœtus atteints du syndrome de Down

[Pandya *et al.*, 1995b]; 2) le dosage de la PAPP-A et de la β-hCG chez 77 fœtus atteints du syndrome de Down et chez 385 non atteints [Wald *et al.*, 1996b]; et 3) la mesure de la clarté nucale chez 561 fœtus non atteints du syndrome de Down [Schuchter *et al.*, 1997]. Le taux de détection obtenu est de 80 % (5 % de faux positifs) en combinant l'âge maternel, la clarté nucale et les marqueurs sériques, et après avoir ajusté les taux de détection de chacune des études pour les pertes fœtales spontanées entre le premier trimestre et le terme [Wald et Hackshaw, 1997]. Toutefois, les auteurs indiquent que l'association entre les résultats des marqueurs et les pertes fœtales spontanées doit encore être démontrée.

L'étude de Spencer et de ses collaborateurs décrit les résultats obtenus dans une clinique multidisciplinaire de dépistage prénatal où tous les examens et l'estimation du risque ont été réalisés lors d'une visite d'une durée de une heure (*one stop clinic*) entre le début de juin 1998 et la fin de mai 1999. Outre les résultats indiqués au tableau 9, il est intéressant de noter que 97,6 % (4 088/4 190) des femmes ont accepté de participer au dépistage au premier trimestre. Par ailleurs, 6,1 % (257/4 088) des femmes se sont présentées trop tard pour un dépistage au premier trimestre et ont bénéficié d'un dépistage au deuxième trimestre. De plus, 91 femmes ont été dirigées vers la clinique par d'autres centres

Tableau 9

Études rétrospectives ayant examiné le taux de détection et de faux positifs de la combinaison de marqueurs sériques et échographiques visant le dépistage des aneuploïdies et du syndrome de Down au premier trimestre

Étude	Nbre de fœtus	Semaines de gestation	Test	Taux de détection (%)	FP (%)
Wald et Hackshaw, 1997	–	10-14	Échographie TA β-hCG libre, PAPP-A Âge maternel	80	5
Biagiotti *et al.*, 1998	232	10-13	Échographie TA β-hCG libre, PAPP-A Âge maternel	75,8	5
De Graaf *et al.*, 1999	292	9-15	Échographie TA β-hCG libre, PAPP-A	82	5
Spencer *et al.*, 1999	1 156	10-14	Échographie β-hCG libre, PAPP-A Âge maternel	89 70	5 1
Spencer *et al.*, 2000c	4 190	10^{+3}-13^{+6}	Échographie β-hCG libre, PAPP-A Âge maternel	86 (SD) 100 (T18/13)	6,7

SD : syndrome de Down; T18/13 : trisomies 18 et 13; TA : échographie par voie transabdominale.

hospitaliers après la 14e semaine de grossesse. Au total, 348 femmes (8 %) ont bénéficié d'un dépistage au deuxième trimestre [Spencer *et al.*, 2000c].

Par ailleurs, Zimmermann et ses collègues ont calculé le taux de détection des anomalies chromosomiques sur 1 151 grossesses comprenant 23 cas d'aneuploïdie, dont 4 de syndrome de Down. Le taux de détection avec le dosage de la PAPP-A et la mesure de la clarté nucale est de 39 % (FP = 2 %) [Zimmermann *et al.*, 1996].

Rozenberg et ses collègues ont publié tout récemment les résultats d'une étude française, prospective et multicentrique, conduite sur la combinaison de la mesure de la clarté nucale entre la 12e et la 14e semaine de grossesse et le dosage des marqueurs sériques entre la 14e et la 17e semaine. Presque 9 500 femmes ont participé à l'étude, mais 5 506 ont été soumises à deux dépistages. Les résultats de l'étude montrent que la combinaison des deux méthodes de dépistage conduit à un taux de détection de 80 % avec 5 % de faux positifs [Rozenberg *et al.*, 2002]. Une autre étude prospective et multicentrique, FASTER *Trial* (*First and Second Trimester Evaluation of Risk for aneuploidy*), est en cours aux États-Unis. Quelque 62 000 femmes participant à l'étude seront soumises à un dépistage prénatal au premier et au deuxième trimestre dans le but de comparer l'efficacité des deux méthodes. Le dépistage au premier trimestre (10-14 semaines) comprend la mesure de la clarté nucale combinée à l'âge maternel et aux taux sériques de PAPP-A et de β-hCG. Au deuxième trimestre, le dépistage est réalisé après 15 à 18 semaines de gestation à l'aide du quadruple marqueur (AFP, uE3, hCG et inhibine A)[2]. Le recrutement des patientes à l'essai FASTER Trial se poursuivait en 2002.

L'étude SURUSS (*Serum, Urine and Ultrasound Screening Study*) est en cours en Europe. Son objectif est d'évaluer l'efficacité, la sécurité et l'efficience des marqueurs sériques, urinaires et échographiques au premier et au deuxième trimestre ainsi que leurs possibles combinaisons [Stewart et Malone, 1999]. Tant que les résultats de ces études ne seront pas disponibles, la combinaison des marqueurs sériques et échographiques notés au premier trimestre devrait être considérée comme expérimentale [Alton *et al.*, 2001; Stewart et Malone, 1999].

En résumé, les données publiées sur la combinaison des marqueurs sériques et échographiques relevés au premier trimestre rapportent des taux de détection se situant entre 76 % et 100 %. Toutefois, à ces taux de détection, cette méthode combinée ne permet pas de réduire le nombre de faux positifs. À un taux de détection de 70 %, il serait possible d'obtenir 1 % de faux positifs. Toutefois, le taux de détection pourrait être moindre si l'issue de la grossesse était connue pour tous les cas et si les avortements spontanés étaient inclus dans le calcul. Deux études prospectives et multicentriques sont actuellement en cours aux États-Unis et en Europe; elles visent à comparer, notamment, la performance du dépistage entre le premier trimestre et le deuxième trimestre.

2. Données sur le projet FASTER disponibles à : http://www.firsttrimester.org/ (page consultée le 28 février 2002).

7

LE TEST INTÉGRÉ (PREMIER ET DEUXIÈME TRIMESTRES DE LA GROSSESSE)

En raison de l'incertitude quant à la méthode de dépistage à privilégier et au moment propice à son utilisation durant la grossesse et en raison du taux élevé de faux positifs, Wald et ses collègues ont proposé une méthode intégrant les résultats du dépistage au premier et au deuxième trimestres. La méthode consiste à combiner le risque révélé par le dépistage au premier trimestre (marqueurs sériques et échographiques) et celui révélé au deuxième trimestre (marqueurs sériques) [Wald *et al.*, 1999]. Selon Cuckle, il y a plusieurs façons d'intégrer différentes méthodes de dépistage. Une méthode consiste à effectuer toutes les mesures, sans dévoiler les résultats, jusqu'à ce que tous les tests soient exécutés et qu'un risque ait pu être calculé. Une approche séquentielle est aussi possible : on dévoile les résultats de chaque test au fur et à mesure qu'ils sont obtenus, et on ne passe au test suivant que si le précédent indique un risque élevé. La méthode séquentielle utilisée au premier et au deuxième trimestre est moins efficiente, mais elle évite le problème du temps d'attente, et permet soit de rassurer immédiatement la patiente, soit de lui permettre de décider de l'interruption de la grossesse plus précocement [Cuckle, 2001]. Par ailleurs, plusieurs centres utilisent une variante de la méthode séquentielle, qui consiste à effectuer le dépistage au deuxième trimestre pour toutes les femmes qui n'ont pas eu de diagnostic prénatal au premier, puisqu'elles ont été classées dans le groupe à bas risque après le dépistage. Ce classement n'est pas délibéré, mais résulte plutôt du fait que l'échographie et les tests sériques sont réalisés par des organisations différentes, de façon non coordonnée. De ce fait, les femmes obtiennent deux résultats indépendants, mais le calcul du risque du deuxième est faux, puisqu'on n'a pas tenu compte du risque faible calculé au premier trimestre. Puisque cette approche surévalue le risque au deuxième trimestre, et augmente donc considérablement le nombre de faux positifs [Hackshaw et Wald, 2001b], elle est à proscrire. L'ajout d'un deuxième ou d'un troisième test dans le cas des femmes dont le risque calculé est à la limite permet de réduire le taux de faux positifs, sans toutefois améliorer beaucoup le taux de détection [Cuckle 2001].

Hackshaw et Wald ont analysé les avantages éventuels de rapporter des résultats partiels lors des tests combinés ou intégrés. En effet, lorsque le test combiné ou intégré est envisagé, il faut se demander si le risque calculé sur la base de la mesure de la clarté nucale et de l'âge maternel seulement est assez élevé pour rester inchangé, quels que soient les taux des marqueurs sériques. L'avantage de cette approche est la possibilité de communiquer immédiatement à la femme enceinte un résultat après la mesure de la clarté nucale, en lui évitant ainsi le désagrément de une ou de deux prises de sang. De la même façon, dans les centres qui offrent le test intégré, on s'interroge si un résultat partiel, utilisant seulement le dépistage au premier trimestre, peut indiquer un risque assez élevé, et qui resterait élevé indépendamment des résultats du dépistage au deuxième trimestre [Hackshaw et Wald, 2001a].

L'étude a utilisé les données publiées sur 480 grossesses avec fœtus atteint et sur 96 839 grossesses avec fœtus non atteint. Le test intégré s'est avéré le plus précis, avec 0,8 % de résultats faux positifs, pour un taux de détection de 85 %, comparativement à 18,2 % de faux positifs pour la mesure de la clarté nucale seule, et à 4,9 % pour le test combiné (premier trimestre seulement). Dans le cas du dépistage intégré, c'est seulement chez 0,69 sur 1 000 femmes dépistées qu'on aurait un risque supérieur à 1 sur 2, basé sur la clarté nucale, l'âge maternel et le dosage de la PAPP-A (premier trimestre), et que ce risque élevé se maintiendrait après un dépistage au deuxième trimestre avec quatre marqueurs (à savoir

AFP, uE3, hCG totale et inhibine A). Le rapport partiel des risques estimés n'est pas avantageux. De plus, comme il est difficile de rapporter le résultat seulement dans les cas à haut risque, la plupart des femmes auront à considérer deux risques durant leur grossesse, ce qui génère de la confusion et de l'insatisfaction. De la même façon, le recours à un deuxième test, lorsque le premier est négatif, conduirait à une estimation incorrecte du risque, sauf si le calcul est corrigé pour les fœtus déjà identifiés lors du test précédent (Hackshaw et Wald, 2001a).

Le taux de détection estimé par Wald et ses collègues est de 85 %, mais avec un taux de résultats faux positifs de 0,9 %, ce qui diminue considérablement le nombre d'amniocentèses et le risque associé de perte fœtale iatrogène. Il s'agit d'une étude « théorique », où la performance des différents marqueurs est combinée dans des modèles mathématiques pour « estimer » la performance pouvant être obtenue théoriquement. La performance du test intégré repose sur l'hypothèse qu'il n'y a pas de corrélation entre les marqueurs utilisés au premier et au deuxième trimestre [Wald *et al.*, 1999]. De Biaiso et ses collaborateurs ont examiné la corrélation entre les marqueurs sériques du premier et du deuxième trimestre sans trouver de résultats significatifs, exception faite d'une corrélation positive entre la β-hCG libre du premier trimestre et la hCG du deuxième trimestre [De Biaiso *et al.*, 2000].

Par ailleurs, Herman et ses collègues ont étudié le chevauchement et le degré de corrélation entre la mesure de la clarté nucale au premier trimestre et le triple marqueur du deuxième trimestre dans le cas de 508 grossesses uniques considérées comme à bas risque d'aneuploïdie, sans trouver de corrélation significative. Les deux tests seraient complémentaires, et il faudra de nouvelles études pour trouver la méthode la plus efficace pour les combiner, afin de réduire au maximum le taux de faux positifs [Herman *et al.*, 2000].

Michailidis et ses collègues ont évalué l'efficacité du dépistage prénatal du syndrome de Down par une échographie réalisée au premier trimestre, suivie du dosage des marqueurs sériques au deuxième trimestre, lors d'une étude rétrospective menée chez 7 447 femmes enceintes n'ayant pas été spécifiquement sélectionnées, dont 4 864 ont été soumises à un dosage de marqueurs sériques au deuxième trimestre. Les marqueurs sériques dosés au deuxième trimestre ont identifié la moitié des fœtus atteints du syndrome de Down qui n'avaient pas été détectés au premier trimestre, mais la prévalence des fœtus atteints était très basse au deuxième trimestre en raison du dépistage antérieur [Michailidis *et al.*, 2001].

Un projet de démonstration de l'efficacité du test intégré (premier et deuxième trimestres) est en cours dans deux hôpitaux de l'Ontario. Les résultats de l'évaluation initiale indiquent un taux de résultats positifs de 2 % pour le syndrome de Down, et de 2 % pour les malformations ouvertes du tube neural. Les femmes enceintes qui accoucheront dans ces deux hôpitaux sont invitées à participer au dépistage par le test intégré au lieu du dépistage sérique offert au deuxième trimestre en Ontario. Le test intégré inclut le dosage sérique de la PAPP-A et la mesure de la clarté nucale au premier trimestre (entre 10 et 14 semaines) ainsi que le dosage du triple marqueur (AFP, œstriol et hCG) au deuxième trimestre (entre 15 et 18 semaines). Le résultat du dépistage est transmis à la femme enceinte seulement après le dosage du triple marqueur [Summers *et al.*, 2000; Prenatal Screening Programs in Ontario, 2001]. Le FASTER *Trial* et l'étude SURUSS apporteront aussi des informations sur l'efficacité de l'intégration des tests des premier et deuxième trimestres, et permettront d'élucider les avantages d'une approche séquentielle, le cas échéant.

En résumé, le test intégré (premier et deuxième trimestres de la grossesse), c'est-à-dire le dosage des marqueurs sériques et la mesure de la clarté nucale au premier trimestre, suivis du dosage des marqueurs sériques au deuxième trimestre, permettrait l'identification de 85 % des cas de syndrome de Down, avec moins de 1 % de résultats faux positifs. Puisqu'il inclut le dosage de l'AFP, le test intégré permet également le dépistage des malformations ouvertes du tube neural. Hormis les performances techniques, il faut souligner que le dépistage intégré s'étend sur cinq semaines, ce qui correspond à une longue période anxiogène pour les femmes enceintes. Un dévoilement séquentiel des résultats évite le problème de l'attente prolongée des résultats, et permet soit de rassurer la femme immédiatement, soit d'interrompre plus précocement la grossesse, mais cette méthode est moins performante. D'une part, l'interprétation indépendante de chaque composante peut augmenter de façon importante les faux positifs. D'autre part, si on effectue un dépistage au deuxième trimestre chez les femmes dont le risque a été calculé au premier trimestre, le calcul du risque au deuxième trimestre doit tenir compte des résultats du premier trimestre. Si le premier test a eu une performance de détection importante, le nombre de fœtus qui reste à détecter par les tests ultérieurs est abaissé, rendant ces derniers peu efficients.

8

LES MÉTABOLITES URINAIRES

L'hormone gonadotrophine chorionique, ses sous-unités et ses métabolites augmentent aussi dans l'urine maternelle dans les cas de grossesses avec fœtus atteint du syndrome de Down. La fraction β-core de cette hormone et l'œstriol urinaire ont été étudiés en tant que marqueurs urinaires au deuxième trimestre de la grossesse, seuls ou combinés avec des marqueurs sériques ou échographiques [Bahado-Singh *et al.*, 1998; Bahado-Singh *et al.*, 1999a; Bahado-Singh *et al.*, 1999b; Bahado-Singh *et al.*, 1999c; Cole *et al.*, 1999a; Cuckle *et al.*, 1999; Hsu *et al.*, 1999]. Ces techniques pourraient avoir une sensibilité comparable à celle des marqueurs sériques du deuxième trimestre, mais elles sont encore au stade expérimental.

Cole et ses collaborateurs ont examiné le dosage urinaire de l'hCG hyperglycosilée et de l'hCG totale entre la 11e et la 22e semaine de grossesse. Ils ont obtenu un taux de détection du syndrome de Down de 79 %, avec 5 % de faux positifs. Les auteurs soulignent l'intérêt d'un test qui peut être utilisé avec une performance élevée durant les deux premiers trimestres de la grossesse ainsi que les avantages de la prise d'un échantillon urinaire, comparativement aux tests sériques. Par contre, ce test ne peut être utilisé pour mesurer l'AFP, ni au premier, ni au deuxième trimestre [Cole *et al.*, 1999b]. Une étude de suivi, SURUSS Trial (*Serum, Urine and Ultrasound Screening Study*), est en cours en Europe. Les résultats obtenus par le dépistage au premier trimestre ne sont pas dévoilés et ne sont pas utilisés dans la pratique clinique [Stewart et Malone, 1999]. Ces résultats permettront, entre autres, de déterminer l'efficacité des marqueurs urinaires. Cette technique prometteuse en est encore au stade expérimental, les résultats des études montrant une grande variabilité et sa valeur clinique restant à déterminer [Canick *et al.*, 1999].

9

LES CELLULES FŒTALES DANS LE SANG MATERNEL

L'incertitude associée au dépistage prénatal et les risques inhérents aux techniques de diagnostic ont mené à la mise au point de méthodes de dépistage et de diagnostic plus fiables et moins effractives. Une de ces méthodes est la recherche de cellules fœtales dans le sang maternel. Les informations contenues dans cette section ne sont pas tirées d'une revue exhaustive de la littérature publiée, mais rapportent les résultats des études les plus récentes sur le sujet.

L'utilisation des cellules fœtales circulant dans le sang de la mère à des fins de diagnostic prénatal exige quelques conditions préalables. Tout d'abord, leur nombre doit être suffisamment grand pour permettre la réalisation de tests sans ambiguïté. Ensuite, les cellules fœtales doivent provenir de la grossesse en cours, puisque la présence de cellules de grossesses antérieures peut modifier les résultats. Finalement, les cellules fœtales doivent être présentes dans le sang de toutes les femmes enceintes ou d'une proportion suffisamment grande pour justifier l'utilisation du test [Wachtel *et al.*, 2001].

Plusieurs types de cellules d'origine fœtale (cellules du trophoblaste, lymphocytes, granulocytes et érythroblastes) seraient présents dans le sang maternel durant la grossesse, mais leur rareté et leur fragilité rendent difficiles leur repérage et leur identification [Bianchi, 1999]. Leur présence dans le sang maternel serait plus élevée dans le cas de fœtus présentant une aneuploïdie et dans le cas de prééclampsie future. L'origine placentaire des cellules du trophoblaste fait qu'elles présentent une incidence de mosaïques de 1 %, et elles ne sont donc pas très utiles dans le diagnostic prénatal [Bianchi, 1999]. Parmi les cellules sanguines, les plus prometteuses semblent être les érythrocytes nucléés (érythroblastes). Leur durée de vie est relativement courte (90 jours) et leur concentration dans le sang maternel est très basse [Bianchi, 2000], mais leur nombre serait six fois plus élevé dans les cas de grossesses avec fœtus atteints du syndrome de Down [Parano *et al.*, 2001]. Le ratio d'érythrocytes nucléés fœtaux par cellules sanguines maternelles nucléées est de $1 : 1x10^{7}$ à $1 : 1x10^{8}$. Les érythrocytes nucléés fœtaux apparaîtraient dans le sang maternel vers la 10e semaine de gestation, permettant ainsi un diagnostic prénatal au premier trimestre [Bianchi, 1999].

Une étude récemment publiée révèle qu'il est possible d'identifier à répétition un nombre extrêmement petit de cellules fœtales parmi des millions de cellules maternelles. En effet, on a pu identifier entre 2 et 6 cellules fœtales par ml de sang maternel périphérique entre la 18e et la 22e semaine de grossesse chez 12 femmes enceintes âgées de 23 à 33 ans et porteuses d'un fœtus mâle dont le caryotype était normal. Ces cellules fœtales identifiées par une technique FISH sont probablement des érythrocytes nucléés, des cellules du trophoblaste et des lymphocytes. Une fois identifiées, ces cellules peuvent être soumises à une analyse moléculaire cytogénétique, et permettre ainsi le diagnostic d'une aneuploïdie [Krabchi *et al.*, 2001].

Al-Mufti et ses collaborateurs ont publié les résultats d'une étude visant à examiner le rôle de la technique FISH réalisée sur du sang maternel enrichi pour isoler les cellules fœtales par centrifugation triple densité et MACS (*magnetic-activated cell sorting*) dans le dépistage et le diagnostic prénatals d'aneuploïdies fœtales. L'étude portait sur 230 femmes enceintes se trouvant entre 10 et 14 semaines de gestation d'un fœtus unique, auxquelles on avait recommandé un diagnostic prénatal à cause de leur âge ou d'un risque élevé détecté par mesure de la clarté nucale. La présence de cellules avec hémoglobine fœtale positive a pu être démontrée chez 222 femmes (97 %), et chez 142 d'entre elles, le caryotype fœtal

était normal. Le caryotype a confirmé le syndrome de Down dans 36 cas, une trisomie 18 dans 24 cas, et une trisomie 13 dans 10 cas. Avec une valeur seuil équivalente à la présence d'un noyau avec trois signaux dans 5% des cellules, l'application de la technique FISH sur le sang maternel enrichi pour isoler les cellules fœtales pourrait diagnostiquer 60% des cas de syndrome de Down, avec 0% de résultats faux positifs. Un seuil de 3% permettrait une sensibilité de 97% avec 13% de faux positifs. Utilisée comme technique de dépistage, combinée à l'âge maternel et à la mesure de la clarté nucale, cette méthode pourrait détecter 80% des cas avec un taux de faux positifs de 1% [Al-Mufti *et al.*, 1999].

Une autre approche est basée sur la détection de l'ADN fœtal extra-cellulaire circulant dans le sang maternel, en utilisant la technique de PCR (*polymerase chain reaction*). Zhong et ses collègues ont publié en 2000 une étude qui confirme les résultats d'études précédentes, à savoir que la quantité d'ADN fœtal dans le plasma maternel est significativement élevée lorsque le fœtus est atteint d'une aneuploïdie, particulièrement du syndrome de Down. Il s'agit d'une étude rétrospective, avec analyse des échantillons de plasma de 58 femmes enceintes, se trouvant en moyenne à $14^{+4\ \text{jours}}$ semaines de gestation, et dont 29 portaient un fœtus mâle aneuploïde, et 29 un fœtus mâle euploïde. Les fœtus atteints du syndrome de Down (15 cas) généraient une quantité d'ADN circulant deux fois supérieure à celle des fœtus euploïdes. La quantité d'ADN était aussi augmentée dans les cas de trisomie 13 (3 cas) et d'autres anomalies chromosomiques (4 cas), mais pas dans les cas de trisomie 18 (6 cas). Toutefois, le nombre de cas était très limité pour confirmer ces données [Zhong *et al.*, 2000]. Comparativement à l'analyse des cellules fœtales dans le sang maternel, qui nécessite des procédés d'enrichissement de ces cellules, l'analyse de l'ADN plasmatique a l'avantage d'être rapide, fiable et facile à exécuter sur un nombre important d'échantillons. La principale limite, à l'heure actuelle, est la non-disponibilité de séquences uniques de gènes fœtaux autres que celles liées au chromosome Y, qui permettront d'identifier la présence de l'ADN fœtal autant chez les fœtus mâles que femelles [Pertl et Bianchi, 2001].

Ces techniques en sont encore au stade expérimental, mais leur utilisation pourrait servir non seulement au diagnostic prénatal des maladies du fœtus, mais aussi à la détection de certaines maladies de la mère pendant la grossesse, comme l'éclampsie, ou après la grossesse, comme les maladies auto-immunes [Bianchi, 2000].

10

LE POINT DE VUE DES FEMMES CONCERNANT LE DÉPISTAGE PRÉNATAL

Dans ce chapitre, nous ne présentons que les résultats de quelques études menées sur le sujet; il ne s'agit donc pas d'une revue exhaustive des études publiées.

10.1 Préférence pour le dépistage au premier ou au deuxième trimestre

Kornman et ses collègues ont évalué l'opinion des femmes concernant les avantages du dépistage au premier trimestre plutôt qu'au deuxième trimestre par une enquête menée auprès de 181 femmes enceintes qui étaient suivies dans une clinique de soins prénatals et qui avaient la possibilité de participer au dépistage maternel sérique du deuxième trimestre, et auprès de 96 femmes enceintes dirigées vers une clinique de diagnostic prénatal à cause de leur âge ou de leurs antécédents. Les femmes qui ont accepté de participer au dépistage au deuxième trimestre (69 %) auraient préféré un dépistage au premier trimestre si elles avaient eu le choix. Par contre, celles qui ont refusé de participer au dépistage (31 %) n'auraient pas accepté non plus le dépistage au premier trimestre, leurs objections à cet égard étant les mêmes pour les deux périodes. Les avantages attribués au dépistage au premier trimestre sont une plus courte période d'incertitude, la possibilité d'interrompre la grossesse avant que les mouvements fœtaux soient perceptibles et que la grossesse soit évidente, et le risque plus faible de complications associé à l'interruption précoce de la grossesse. Un tiers des femmes auxquelles on avait recommandé un diagnostic prénatal auraient préféré le dépistage au premier trimestre si on leur en avait donné le choix, pour les mêmes raisons que celles citées précédemment [Kornman *et al.*, 1997].

Les mêmes avantages du dépistage au premier trimestre ont été soulevés par une enquête réalisée aux Pays-Bas auprès de 99 femmes enceintes âgées de 36 ans et plus. Parmi ces femmes ayant participé au dépistage sérique à 16 semaines de grossesse, 82 % auraient préféré un dépistage au premier trimestre [Weinans *et al.*, 2000].

Mulvey et Wallace ont interrogé 100 femmes s'étant montrées prêtes à participer au dépistage prénatal du syndrome de Down lors de leur première visite prénatale, afin de connaître leurs préférences et opinions sur le dépistage au premier ou au deuxième trimestre de la grossesse. L'entrevue utilisait un questionnaire structuré avec deux sections, une première destinée à évaluer les connaissances sur le syndrome de Down et les techniques disponibles de dépistage et de diagnostic, et une seconde visant à explorer les attitudes et préférences envers le dépistage au premier et au deuxième trimestre. En assumant un taux de détection égal pour le premier et le deuxième trimestres, la majorité des femmes (74/100) préfèrent la mesure de la clarté nucale au premier trimestre aux marqueurs du deuxième trimestre; elles invoquent la précocité du dépistage, la possibilité de voir le bébé et de détecter d'autres anomalies, la crainte des tests sanguins, et la perception que l'échographie est plus facile. Les femmes qui préfèrent les marqueurs du deuxième trimestre (26/100) invoquent plutôt les risques associés aux ultrasons ainsi que la précision et la facilité du test. Soixante-neuf femmes choisiraient la mesure de la clarté nucale même si tous les fœtus atteints diagnostiqués au premier trimestre étaient avortés spontanément avant le deuxième trimestre, en invoquant la possibilité de connaître la cause de l'avortement et le désir de savoir si le fœtus est atteint du syndrome de Down, quelle que soit l'issue de la grossesse [Mulvey et Wallace, 2000].

10.2 Répercussions des résultats faux positifs

Que ce soit au premier ou au deuxième trimestre, l'un des grands désavantages du dépistage

prénatal est le nombre élevé de résultats faux positifs. Parmi les conséquences associées aux résultats faux positifs, mentionnons l'anxiété qu'ils peuvent susciter chez les femmes et qui peut se prolonger même après un diagnostic prénatal négatif, le recours à des techniques diagnostiques qui risquent de provoquer l'avortement de fœtus non atteints, et l'impact de la multiplication des tests sur les coûts des soins.

Rausch et ses collègues ont examiné les répercussions des résultats faux positifs sur la participation des femmes au dépistage prénatal lors de grossesses ultérieures. L'étude était menée, d'une part, chez un groupe expérimental composé de 108 femmes soumises à un dépistage ayant donné un résultat faux positif pour le syndrome de Down ou pour les malformations ouvertes du tube neural lors d'une grossesse antérieure, et, d'autre part, chez un groupe témoin constitué de 108 femmes dont le dépistage avait indiqué un résultat négatif, appariées une à une selon l'âge de la mère au moment de la deuxième grossesse. Les auteurs ont conclu que les femmes du groupe dont le dépistage avait donné un résultat faux positif lors d'une grossesse antérieure participaient dans une proportion significativement plus faible au dépistage lors d'une grossesse ultérieure (57 % contre 79 %, $\chi^2 = 11,27$; $p = 0,001$). Le degré de risque ne semble pas jouer un rôle dans la décision de non-participation, mais on a avancé l'hypothèse de l'influence de l'anxiété provoquée par le résultat faux positif [Rausch *et al.*, 2000]. Il s'avère donc important d'améliorer les techniques de dépistage afin de réduire autant que faire se peut le taux de faux positifs.

De plus, lorsqu'on procède au dépistage au premier trimestre, il est possible d'utiliser des techniques diagnostiques comme l'amniocentèse ou la biopsie du chorion plus précocement au cours de la grossesse. Or, ces techniques comportent plus de risques que l'amniocentèse réalisée au deuxième trimestre, d'où l'importance de la réduction des faux positifs.

10.3 Répercussions des résultats faux négatifs

Peu d'études ont abordé les conséquences psychologiques qu'un résultat faux négatif lors du dépistage prénatal peut avoir pour les parents d'enfants atteints du syndrome de Down. Hall et ses collaborateurs ont examiné cette problématique chez 179 familles (179 mères et 122 pères) d'enfants atteints du syndrome de Down et répartis comme suit : 86 mères et 55 pères ont reçu un résultat faux négatif au dépistage prénatal, 59 mères et 44 pères ne se sont pas fait offrir le dépistage, et 34 mères et 23 pères ont refusé de participer. Les résultats montrent que les parents ayant reçu un résultat faux négatif ont plus de difficultés à s'adapter à leur situation lors de la naissance d'un enfant atteint. Les mères souffrent d'un stress parental plus important ($p = 0,016$) et adoptent des attitudes plus négatives envers leur enfant ($p = 0,009$) que celles qui ont refusé de participer au dépistage. Autant les mères que les pères blâment les autres, soit les professionnels de la santé, soit le système de santé en général, du fait d'avoir eu un enfant atteint après un dépistage faux négatif. La comparaison montre des différences significatives autant par rapport au groupe auquel le test n'a pas été offert qu'au groupe de personnes ayant refusé d'y participer. Malgré ses limites (échantillon non représentatif à cause d'un refus de participation élevé, de nombreuses exclusions dues au manque de concordance entre les informations obtenues par les répondants et celles du dossier médical, et exclusion des parents d'enfants de moins de deux ans), cette étude permet d'observer qu'un résultat faux négatif au dépistage prénatal peut avoir un effet défavorable sur l'ajustement au rôle parental, mesurable de deux à six ans après la naissance de l'enfant atteint [Hall *et al.*, 2000].

Dans une récente revue systématique, Petticrew et ses collègues ont examiné le rôle des résultats faux négatifs dans différents programmes de dépistage ainsi que leurs répercussions. D'après les auteurs, des résultats faux négatifs sont présents dans tous les programmes de dépistage, surtout lorsque le test est qualitatif et lorsqu'il peut entraîner une variabilité entre les divers observateurs. Ils constatent, par ailleurs, que peu d'études portent sur les effets psychologiques des résultats faux négatifs. Les études font aussi référence aux conséquences juridiques (poursuites pour manque de diagnostic ou pour diagnostic tardif, surtout aux États-Unis) et économiques (coût élevé de traitement des maladies non dépistées ou des cas plus graves à cause d'un diagnostic tardif). Il semble y avoir consensus en ce qui concerne les conséquences des résultats faux négatifs sur la confiance du public relativement aux programmes de dépistage, bien que ces conséquences ne soient pas clairement démontrées. Dans une tentative de résoudre les problèmes posés par des résultats faux négatifs, Petticrew et ses collègues proposent de mettre l'accent sur les informations transmises aux participants, autant pour ce qui est des avantages du dépistage que de ses limites et conséquences. Il faudrait aussi mener des recherches sur les moyens les plus efficaces d'information des participants, sur l'évaluation des conséquences psychologiques à long terme des résultats faux négatifs, et sur les perceptions et attitudes du public [Petticrew *et al.*, 2000].

10.4 Attitudes envers le dépistage prénatal et consentement éclairé

Gekas et ses collègues ont rapporté les résultats d'une enquête menée en France en 1997 auprès de 504 femmes auxquelles on avait recommandé l'amniocentèse à la suite d'une indication de risque élevé selon le triple marqueur du deuxième trimestre de la grossesse. Rappelons que le dépistage sérique est pratiqué en France depuis 1989. Le questionnaire, composé de 24 questions à choix multiples, explorait les connaissances des femmes sur la précision et l'interprétation du test, leurs connaissances sur l'amniocentèse, et leur propension à accepter l'interruption volontaire de la grossesse si le fœtus est atteint du syndrome de Down. Deux cents femmes ont répondu au questionnaire. Le dépistage prénatal par marqueurs maternels sériques a été recommandé par un professionnel de santé dans 42,5 % des cas, imposé dans 41,5 % des cas, et prescrit sans le consentement de la femme dans 16 % des cas. Les résultats du dépistage ont été transmis aux femmes par téléphone (54,5 %), par lettre (19 %) ou lors d'une visite de suivi (26,5 %). La plupart des femmes comprenaient le but du test, soit le dépistage du syndrome de Down, mais 18,5 % d'entre elles pensaient que le test pouvait renseigner sur toutes les malformations du fœtus. La possibilité d'un résultat faux négatif était ignorée par la majorité des femmes (67,5 %). Par ailleurs, 60 % des femmes ignoraient la possibilité d'avoir recours à l'amniocentèse avant qu'un test ne détermine un risque élevé. Le jour même de l'amniocentèse, 38,5 % des femmes ignoraient le risque d'avortement associé à l'intervention. Par ailleurs, 71 % des femmes ont jugé inadéquates les informations reçues sur le syndrome de Down [Gekas *et al.*, 1999]. Bien que ces résultats ne puissent pas être généralisés, ils indiquent que les femmes qui participent au dépistage et au diagnostic prénatals disposent d'informations insuffisantes.

Une autre enquête réalisée en France auprès d'une population générale de femmes ayant participé au dépistage par des marqueurs sériques au deuxième trimestre, et portant sur 1 473 répondantes, a montré les résultats suivants : 90,5 % des répondantes déclarent que la prescription a été précédée d'un

entretien; 61,2 % des femmes sont satisfaites de la clarté et de la quantité des explications reçues, et 57,6 % estiment qu'elles les ont aidées à prendre leur décision quant au dépistage; 54,1 % sont satisfaites des explications qu'elles ont reçues sur le résultat. Une amniocentèse a été proposée à 125 femmes; 79,2 % d'entre elles se montrent prêtes à y recourir. L'opinion de ces femmes à propos des explications concernant le résultat du test est similaire à celle des femmes qui refusent l'amniocentèse ou qui n'ont pas encore pris leur décision à cet égard. Ces résultats témoignent de la nécessité d'améliorer et d'adapter les renseignements livrés par les professionnels de santé, en gardant à l'esprit le fait que les femmes doivent intégrer rapidement une information complexe avant de pouvoir prendre une décision. L'enquête montre en effet que les femmes sont souvent insatisfaites des informations qui accompagnent la proposition du test, et surtout la remise du résultat. De plus, ces informations peuvent être inadéquates pour les aider à prendre une décision éclairée et pour les préparer aux conséquences du dépistage une fois leur décision prise. Cependant, on n'a pu établir de relation directe entre la satisfaction concernant l'information et l'aide à la décision : l'information peut être considérée comme une aide à la décision même si les explications n'ont pas été comprises; l'aide à la décision n'a pas la même signification selon que le test est présenté comme un test de routine ou non. Enfin, la prise d'une décision qui serait la « meilleure possible » pour la femme nécessiterait la convergence des préférences des professionnels de la santé en matière d'informations à livrer, des attentes des femmes à cet égard, et de leurs préférences en matière d'implication du professionnel de la santé dans la prise de décision. En conclusion, envisager, dans une optique opérationnelle, l'utilisation d'outils d'aide à l'information et à la prise de décision pourrait favoriser l'explicitation des préférences et des attentes [Seror *et al.*, 2001].

Un constat similaire se dégage d'une autre enquête, qui montre que plus de 30 % des femmes ne réalisent pas, au moment du dépistage, que le résultat peut les obliger à prendre une décision concernant la perte du fœtus [Rüegsegger, 2001]. Une implantation du dépistage prénatal qui garantirait l'exercice d'un choix éclairé par les femmes représente un défi majeur en raison du temps nécessaire au conseil génétique [Santalahti *et al.*, 1998].

Moyer et ses collègues ont publié en 1999 les résultats d'une étude destinée à élucider les facteurs qui peuvent influer sur la décision des femmes en ce qui concerne le dépistage et le diagnostic prénatals, et à connaître leurs impressions et leur expérience. Quatre-vingt-une femmes volontaires ont participé à cette étude, dont six ont fait partie de la phase pilote. L'étude consistait à tenir des entrevues de groupe d'une durée de deux heures et à administrer un questionnaire écrit comportant des questions ouvertes et fermées. Il en est ressorti que la plupart des répondantes considéraient utiles ou très utiles les tests de dépistage (98 %) et de diagnostic (93 %) prénatals. Une forte majorité pense également qu'il est très important, d'une part d'avoir un enfant qui n'est pas atteint d'un problème comme le syndrome de Down (77 %), et d'autre part d'éviter tout risque d'avorter (83 %). Soixante-quatre pour cent des femmes pensent qu'avoir un enfant atteint du syndrome de Down constitue une expérience difficile, mais à laquelle elles pourraient faire face, alors que pour 26 % d'entre elles, la naissance d'un enfant atteint du syndrome de Down serait la pire issue possible de la grossesse. La moitié des femmes seraient prêtes à interrompre la grossesse si le fœtus était atteint du syndrome de Down, que ce soit au premier trimestre (55 %) ou au deuxième trimestre (49 %). Les femmes ont fait ressortir les côtés positifs des tests, soit le fait de pouvoir choisir et décider

et les conseils rassurants, mais aussi les aspects négatifs associés à l'anxiété et au manque de choix. Les tests entravent le processus normal de la grossesse, et le fait même de leur disponibilité crée un impératif pour les utiliser. Plusieurs femmes valorisent la possibilité de faire leur propre choix, alors que d'autres préféreraient ne pas avoir à le faire. Le choix du diagnostic prénatal, avec ses risques inhérents, semble très difficile pour plusieurs femmes. Beaucoup d'entre elles se disent aussi insuffisamment informées sur le syndrome de Down [Moyer *et al.*, 1999].

Al-Jader et ses collègues ont interviewé 35 femmes âgées de moins de 35 ans enceintes de 20 semaines, soit une à deux semaines après la fin des tests de dépistage prénatal. Les questions étaient semi-structurées et l'entrevue enregistrée. Cette enquête visait trois buts : examiner si les femmes enceintes avaient pris une décision informée, basée sur la compréhension du processus de dépistage, explorer les attitudes envers le dépistage maternel sérique et l'interruption volontaire de la grossesse en cas de syndrome de Down, et évaluer les modalités d'amélioration des services de dépistage prénatal. La majorité des femmes ont dit ne pas avoir fait un choix éclairé, puisque les tests avaient été présentés comme étant des examens de routine. Les femmes plus scolarisées et ayant déjà eu des enfants semblaient être mieux informées que les autres. Par contre, le petit groupe des femmes qui avaient refusé les tests de dépistage prénatal (5 sur 35) étaient les plus scolarisées et avaient un statut social plus élevé. Il ne s'agit pas d'un échantillon représentatif de toutes les femmes enceintes de la région, et on ne peut par conséquent généraliser les résultats [Al-Jader *et al.*, 2000].

En Ontario, 60 femmes ont participé à une étude qualitative, par des entrevues semi-structurées suivant la méthode des groupes de discussion (*focus groups*), qui visaient à explorer les opinions et expériences des femmes concernant le dépistage sérique. Les résultats de cette étude soulignent l'importance que les femmes attachent à la qualité des informations qu'elles reçoivent avant de pouvoir prendre une décision éclairée. Cette décision est surtout fondée sur les valeurs personnelles, le soutien social et les renseignements reçus. Les femmes ont indiqué que ces renseignements devraient être reçus le plus tôt possible pendant la grossesse, et que c'est leur médecin qui devrait les leur transmettre [Carroll *et al.*, 2000].

En résumé, les publications révèlent que, lorsqu'elles ont le choix, la majorité des femmes préfèrent le dépistage au premier trimestre de la grossesse, puisque la période d'incertitude est plus courte et qu'il est possible d'interrompre la grossesse plus précocement, avant que les mouvements fœtaux deviennent perceptibles, et avec moins de risques de complications. Les résultats faux positifs sont une source d'anxiété pour les femmes enceintes, et impliquent un recours accru aux techniques effractives de diagnostic telles que l'amniocentèse, avec le risque de perte iatrogène de fœtus non atteints. La multiplication des tests a également des répercussions sur les coûts des soins de santé. Un résultat faux positif peut affecter la décision de la femme de participer au dépistage lors d'une grossesse ultérieure.

Les résultats faux négatifs auraient des conséquences psychologiques pour les parents. Ces derniers pourraient avoir également plus de difficultés à s'adapter au rôle parental, même plusieurs années après la naissance d'un enfant atteint. Toutefois, il y a très peu d'études sur le sujet. De plus, les résultats faux négatifs semblent miner la confiance du public envers le dépistage. Si les femmes sont nombreuses à accepter le dépistage prénatal du syndrome de Down, elles semblent manquer des informations nécessaires leur permettant de prendre une décision éclairée quant à leur volonté d'y participer le moment venu.

Elles disent que pour pouvoir prendre une décision éclairée, elles accordent une importance considérable aux renseignements que leur transmettent les professionnels de la santé.

11

L'OPINION DES PROFESSIONNELS ET LES POSITIONS DES DIFFÉRENTES ASSOCIATIONS

11.1 Le point de vue des professionnels de la santé

Une étude finlandaise compare l'opinion des médecins obstétriciens-gynécologues, pédiatres et médecins de famille (n = 750) concernant le dépistage prénatal. Il s'agit d'une enquête par questionnaire anonyme auto-administré posté en 1996. Le taux de réponse est de 74%. La plupart des médecins, indépendamment de leur spécialité, croient que le dépistage sérique du syndrome de Down et le dépistage échographique des malformations doivent être accessibles à toutes les femmes enceintes. Ces deux types de dépistage étaient déjà pratiqués en Finlande au moment de l'enquête. Entre 1 et 5% des médecins interrogés pensent que ces dépistages ne devraient pas être disponibles. Les médecins étaient moins nombreux à considérer que d'autres tests de dépistage de maladies congénitales plus rares, et qui causent une déficience mentale dès la petite enfance (syndrome du X fragile, aspartylglucosaminurie, céroïde-lipofuscinose neuronale), devraient être disponibles à large échelle. Concernant les avantages du dépistage prénatal du syndrome de Down, l'argument le plus fréquemment avancé est celui de la prévention de la naissance d'un enfant handicapé. La possibilité pour les parents de mieux se préparer à la naissance d'un enfant atteint ainsi que la réduction des coûts associés à la prise en charge des personnes handicapées ont été considérées comme des avantages importants. Les opinions émises par les différents spécialistes ont été relativement similaires. En ce qui concerne les désavantages du dépistage prénatal du syndrome de Down, deux arguments ont été considérés comme importants par les répondants, soit l'angoisse provoquée chez les femmes par les résultats faux positif et la pression exercée sur les femmes pour se faire avorter à un moment où la grossesse est déjà avancée, ce qui est difficile sur le plan affectif. La plupart des répondants ne croient pas que le dépistage prénatal du syndrome de Down augmente les attitudes négatives envers les personnes atteintes, mais pour certains, ce point constitue un désavantage important [Hemminki *et al.*, 2000].

11.2 La position des associations professionnelles et les directives cliniques

Dans sa position émise en octobre 1999, l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* considère que le dépistage prénatal des anomalies chromosomiques, cardiaques ou autres, au premier trimestre, en utilisant la mesure de la clarté nucale seule ou combinée aux marqueurs sériques, est prometteur mais encore au stade expérimental. La technique de mesure et la définition même de la clarté nucale doivent être standardisées, et il faut attendre que des études confirment l'efficacité réelle du dépistage avant de recommander son utilisation clinique systématique [ACOG Committee Opinion n° 223, octobre 1999]. À ce jour, cette position n'a pas été modifiée par l'ACOG.

La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) a publié plusieurs directives cliniques concernant le dépistage et le diagnostic prénatals. En 1999, le Comité de génétique de la SOGC publiait un document d'opinion qui recommandait la mise sur pied de programmes de dépistage maternel sérique du syndrome de Down et des malformations du tube neural au deuxième trimestre de la grossesse à travers le Canada. Le Comité conseillait une échographie de datation afin d'améliorer la performance du dépistage, et recommandait la mise en place de mécanismes de formation continue des professionnels de la santé et des consommateurs ainsi que l'évaluation et l'assurance de la qualité du programme [Comité de génétique de la SOGC, 1999].

En juin 2001, la SOGC a publié des lignes directrices canadiennes sur le diagnostic prénatal. Ces directives cliniques, qui constituent une mise à jour de celles publiées en 1993, considèrent que l'âge maternel seul est un moyen peu utile pour prédire les anomalies chromosomiques fœtales, et que les différentes combinaisons de marqueurs sériques et échographiques permettent aujourd'hui d'améliorer le taux de détection du syndrome de Down et de réduire le taux de faux positifs. Selon la SOGC, et comme l'avait déjà recommandé le Groupe d'étude canadien sur l'examen périodique [Dick et al., 1996], « le dépistage des anomalies chromosomiques basé sur les marqueurs biochimiques ne devrait être envisagé que dans le cadre d'un programme où ce dépistage et le diagnostic prénatal peuvent être faits de manière approfondie et comprendre l'interprétation, l'éducation et le counselling de suivi ». En ce qui concerne spécifiquement les marqueurs échographiques, la SOGC rapporte les résultats de l'étude de Snijders *et al.* [1998] concernant la détermination du risque à partir de la combinaison de l'âge maternel et de la mesure de la clarté nucale (taux de détection : 72 %, taux de faux positifs : environ 5 %). De plus, elle établit que « la prédiction du risque de trisomies fœtales fondée sur des signes discrets doit correspondre aux critères acceptés pour un programme de dépistage, et ne doit se faire que lorsque les installations permettent d'assurer un suivi adéquat ». D'autres études devraient être menées afin de déterminer comment les signes échographiques « peuvent se combiner à d'autres données, telles que l'âge maternel et les résultats du dépistage sérologique chez la mère, pour permettre l'évaluation des risques » [Comité du diagnostic prénatal du CCGM et Comité de génétique de la SOGC, 2001].

Au Québec, en 2001, un rapport a été produit par un comité *ad hoc* et approuvé par trois associations médicales, soit celle des médecins biochimistes, des médecins généticiens et des médecins obstétriciens-gynécologues. Ce rapport fait le point sur le dépistage prénatal du syndrome de Down et recommande l'implantation rapide d'un programme de dépistage au deuxième trimestre, ainsi que l'étude en milieu universitaire du dépistage au premier trimestre. Il aborde également les modalités d'implantation du dépistage prénatal applicables dans le contexte québécois [Désilets *et al.*, 2001].

11.3 Le point de vue des associations pour les personnes atteintes du syndrome de Down

Dans une prise de position sur les tests génétiques prénatals publiée en mai 1999, la *Canadian Down Syndrome Society* établit que l'utilisation du dépistage prénatal du syndrome de Down dans le but d'identifier des fœtus atteints et d'interrompre la grossesse peut affecter la qualité de vie des personnes atteintes du syndrome de Down dans les collectivités. En effet, elles pourraient être pénalisées si cette approche entraînait une réduction du financement et des services de soutien dont elles bénéficient, et si la société en général venait à adopter une attitude négative envers elles. La *Canadian Down Syndrome Society* appuie le dépistage si le but de celui-ci est de dispenser de meilleurs soins en permettant aux parents et aux professionnels de la santé de mieux se préparer à la naissance d'un enfant atteint. La participation au dépistage doit être volontaire, basée sur un conseil génétique de qualité, et les parents doivent disposer d'une période de temps suffisante pour décider de leur participation. La Société propose aussi d'offrir aux parents la possibilité de parler à des parents d'enfants atteints du syndrome de Down [CDSS, 1999].

12

LES ENJEUX ÉTHIQUES

Le dépistage et le diagnostic prénatals soulèvent des questions éthiques de plusieurs ordres auxquelles doivent répondre les femmes enceintes ou les couples, les professionnels de la santé ainsi que la société et les pouvoirs publics. Que l'on parle du dépistage effectué au premier ou au deuxième trimestre, ces questions sont semblables. Dans ce chapitre, nous reprenons la discussion des enjeux éthiques déjà publiée dans un document précédent [CETS, 1999].

Dans les cas d'anomalies chromosomiques, le dépistage et le diagnostic prénatals n'offrent aucune solution thérapeutique, et la seule mesure préventive possible pour les parents est l'interruption volontaire de la grossesse. La disponibilité de ces techniques place les femmes enceintes ou les couples devant des décisions difficiles, qui doivent être prises dans des délais très courts, en plein milieu d'une grossesse, période chargée d'anxiété et d'émotivité [Santalathi *et al.*, 1998b].

Les parents doivent être informés des limites du dépistage et des complications associées au diagnostic. Ils doivent comprendre également que le résultat du dépistage témoigne d'un risque et qu'il ne peut pas garantir que le fœtus soit atteint ou non d'une anomalie chromosomique. Dans plusieurs cas, le dépistage indiquera un risque élevé alors que le fœtus n'est pas atteint, et la femme enceinte sera exposée aux complications associées aux techniques de diagnostic. Par ailleurs, certains parents auront un enfant atteint du syndrome de Down même si le résultat du dépistage indiquait un faible risque.

Une fois que le diagnostic est confirmé, la décision doit porter sur la continuation ou l'interruption de la grossesse. Lorsque, pour différentes raisons, la personne s'oppose à l'avortement, le dépistage et le diagnostic prénatals peuvent constituer une façon d'anticiper l'anomalie et de permettre aux parents d'être mieux préparés au moment de la naissance.

Les professionnels responsables du conseil génétique doivent informer les futurs parents sur les avantages, les limites et les conséquences du dépistage et du diagnostic de façon **objective et non directive** [Murray, 1994]. Le conseil génétique devrait permettre à la femme enceinte ou au couple de décider de leur participation au dépistage après avoir reçu toutes les informations pertinentes concernant le syndrome de Down et les autres aneuploïdies, le risque d'avoir un enfant atteint, ainsi que les risques et les limites des techniques de dépistage et de diagnostic. Le conseil devrait inclure les dimensions sociales de la vie d'une personne atteinte du syndrome de Down [Milner, 1993].

L'accès universel au dépistage pourrait rendre sa prescription systématique et enfreindre ainsi le principe d'autonomie; le dépistage perdrait alors son objectif d'offrir aux couples un choix éclairé pour devenir une pratique eugénique. Il pourrait même avoir des répercussions sur ceux qui refuseraient de subir les tests [Commission Royale sur les nouvelles techniques de reproduction, 1993; Annas, 1996]. Toutefois, l'offre systématique du dépistage permettrait l'accès égalitaire du fait de l'asymétrie des savoirs selon la classe sociale.

Même si la femme accepte la possibilité de l'avortement, d'autres enjeux éthiques sous-tendent le diagnostic prénatal, par exemple le débat sur la sélection des enfants à naître et à ne pas naître. Dans le cas du syndrome de Down, le diagnostic de fœtus atteint n'apporte aucune donnée sur la gravité du cas, c'est-à-dire sur l'importance du retard mental et sur la présence ou non des malformations organiques associées. Par ailleurs, les procédés diagnostiques effractifs impliquent également la possibilité de perte spontanée de fœtus non atteints.

Le choix d'un seuil d'âge ou de risque pour justifier la pratique du diagnostic, basé sur l'égalité

entre le risque de donner naissance à un enfant atteint du syndrome de Down et le risque de perte iatrogène d'un fœtus non atteint, sous-entend l'idée que, pour toutes les femmes enceintes, ces deux épreuves sont équivalentes [Moatti *et al.*, 1992]. De plus, le fait d'adopter un seuil de risque ou un seuil d'âge, autant pour la pratique du dépistage que du diagnostic, détermine implicitement qu'un certain nombre de cas ne seront pas détectés ou diagnostiqués.

La décision de rendre accessibles les tests de dépistage prénatal revient aux pouvoirs publics, et elle devrait s'accompagner de la volonté d'offrir tous les services jugés nécessaires et d'en assurer la qualité. Étant donné l'importance du conseil génétique, une attention particulière devrait être accordée à la formation des professionnels et aux ressources allouées à ce volet de la pratique clinique.

Chaque cas évité représente un allègement du fardeau économique pour la collectivité, notamment au niveau des services de santé et d'éducation spécialisée dont devraient se prévaloir les enfants atteints tout au long de leur vie. Mais le diagnostic des fœtus atteints d'une maladie congénitale et le recours à l'avortement risquent de renforcer les préjugés envers les personnes handicapées et de noircir l'image du fardeau que représente la personne atteinte pour elle-même, pour sa famille et pour la société en général. Le dépistage prénatal ne devrait pas se traduire par une réaffectation des ressources et une diminution des services de prise en charge des personnes atteintes de la maladie ou du soutien que la famille devrait recevoir [Milner, 1993].

13

DISCUSSION SUR LES AVANTAGES ET LES LIMITES DU DÉPISTAGE AU PREMIER TRIMESTRE

On a mis au point plusieurs techniques de dépistage prénatal des anomalies chromosomiques au premier trimestre de la grossesse, certaines d'entre elles étant encore au stade expérimental. La recherche de nouvelles techniques de dépistage prénatal vise surtout à obtenir le meilleur taux de détection (en réduisant aussi les faux négatifs), et à réduire autant que faire se peut le taux de faux positifs. En effet, les résultats faux positifs entraînent un recours accru à des techniques de diagnostic telles que l'amniocentèse et la biopsie choriale, qui sont des techniques effractives pouvant provoquer des avortements iatrogènes de fœtus non atteints. Le tableau 10 résume les techniques de dépistage du syndrome de Down et leur efficacité.

Les marqueurs sériques mesurés au premier trimestre ont fait l'objet d'un grand nombre d'études, dont plusieurs ont un plan rétrospectif, et incluent des populations à risque élevé. Le taux de détection pourrait être comparable à celui obtenu avec des marqueurs sériques dosés au deuxième trimestre, mais cela doit encore être confirmé, puisque la méthodologie utilisée par la plupart des études ne tient pas compte des avortements spontanés de fœtus atteints du syndrome de Down se produisant entre le premier trimestre et le terme. Il n'y a pas à l'heure actuelle d'études comparatives publiées sur de grandes populations qui permettraient de comparer la performance obtenue par les marqueurs dosés au premier et au deuxième trimestre.

L'influence de différents facteurs tels que le poids de la mère, sa consommation de tabac, le nombre d'enfants, le sexe du fœtus, la présence de diabète de type 1 et l'origine ethnique de la mère, et les ajustements nécessaires au calcul des multiples de la médiane (MM) des marqueurs sériques n'ont pas encore été suffisamment évalués dans le cas du premier trimestre. Les marqueurs sériques ne sont pas indiqués lors de grossesses gémellaires, et ils ne permettent pas la détection des malformations ouvertes du tube neural.

La mesure de la clarté nucale par échographie entre la 10e et la 14e semaine de grossesse permettrait la détection de 80 % des fœtus atteints du syndrome de Down, mais le taux de faux positifs reste élevé. Comme dans le cas des marqueurs sériques, cette performance pourrait être moindre si l'on tenait

Tableau 10
Résumé des méthodes de dépistage prénatal au premier trimestre de la grossesse

Méthode	Semaines de grossesse	Taux de détection (%)	Faux positifs (%)
Marqueurs sériques associés à l'âge maternel	8-13	62	5
Clarté nucale associée à l'âge maternel	10-14	80	2,6-8,3
Test combiné (marqueurs sériques + clarté nucale + âge maternel)	9-15	76-100	5-14
Test intégré (premier + deuxième trimestres)	10-18	85	1
Métabolites urinaires	11-22	79	5
Cellules fœtales dans le sang maternel	Aucune donnée à ce jour		

compte de la prévalence du syndrome de Down à la naissance plutôt qu'au premier trimestre. Bien que la mesure de la clarté nucale ait été étudiée chez plus de 150 000 femmes enceintes, incluant plus de 500 cas de syndrome de Down, plusieurs questions restent encore en suspens quant à sa performance dans un contexte élargi d'application au sein de la population générale.

Certaines conditions doivent en effet être respectées pour que la mesure de la clarté nucale soit réellement plus efficace. Ces conditions sont résumées dans un article de Nicolaides et ses collaborateurs, et elles comprennent, entre autres : 1) la formation pratique appropriée des échographistes et l'audit de leur pratique; 2) la disponibilité d'un matériel de bonne qualité, muni de curseurs capables d'une précision à une décimale près; 3) la mesure prise entre 11 et $13^{+6 \text{ jours}}$ semaines, lorsque le fœtus est en position neutre; 4) le recours possible à la voie transvaginale lorsque la mesure ne peut pas être obtenue par voie transabdominale [Nicolaides *et al.*, 2000].

La combinaison des marqueurs du premier trimestre (marqueurs sériques + clarté nucale + âge maternel) permettrait d'améliorer considérablement le taux de détection en gardant constant le taux de faux positifs. On mène actuellement aux États-Unis et en Europe deux études de grande envergure qui visent, entre autres, à déterminer l'efficacité du dépistage combiné effectué au premier trimestre comparativement à celle du dépistage par marqueurs maternels sériques effectué au deuxième trimestre.

Outre ses performances et ses limites techniques, le dépistage au premier trimestre est privilégié par les femmes enceintes lorsqu'elles ont le choix. Les raisons invoquées sont reliées à une période d'incertitude plus courte et à une évaluation du risque plus précoce qui leur permet d'interrompre la grossesse plus tôt, le cas échéant. Il offre la possibilité du diagnostic par amniocentèse vers la 14e semaine de grossesse ou la possibilité de procéder au diagnostic plus tôt, au moyen de la biopsie choriale, lorsque cette intervention est disponible. Il faut toutefois considérer que, au Québec, un programme de dépistage au premier trimestre reposerait en grande partie sur l'amniocentèse lors de l'investigation des cas à risque élevé. Comme l'amniocentèse présente plus de risques lorsqu'elle est pratiquée avant la 14e semaine et qu'il faut compter en moyenne 14 jours pour l'analyse cytogénétique, la femme enceinte n'obtiendra pas les résultats de l'analyse avant la 16e semaine de grossesse, au plus tôt. L'intervalle entre le dépistage et le diagnostic définitif sera donc d'au moins 1 mois dans la majorité des cas. L'impact psychologique d'une attente aussi longue n'a pas été bien évalué.

Par ailleurs, le dépistage précoce comporte quelques désavantages. Il permet l'identification d'un certain nombre de fœtus atteints qui auraient de toute façon été avortés spontanément avant terme [Morris *et al.*, 1999]. Les couples sont confrontés à des décisions pénibles qu'ils n'auraient pas eu à prendre si le dépistage précoce ne leur avait pas été proposé [van Lith, 1996]. Cet aspect a aussi des répercussions sur les décisions à prendre lors des grossesses futures [Kornman *et al.*, 1997].

La pratique du dépistage prénatal au premier trimestre peut entraîner certains changements dans la pratique actuelle du suivi prénatal, notamment quant à la date de la première visite de grossesse et de l'échographie du premier trimestre [van Lith, 1996]. Mis à part le fait que, chez certaines femmes enceintes, le suivi de la grossesse puisse débuter plus tard que la date recommandée pour le dépistage au premier trimestre, le peu de temps disponible pour prendre une décision reste un désavantage certain

du dépistage précoce. En effet, bien des femmes devraient prendre la décision de participer au dépistage presque en même temps que la grossesse leur est confirmée [Kornman *et al.*, 1997]. Le conseil génétique devrait être offert à trois niveaux, soit avant le dépistage, afin d'aider la femme à décider de sa participation, après le dépistage, afin d'aider la femme à comprendre le résultat indiquant un risque faible ou élevé et à décider de la participation au diagnostic, et finalement, après confirmation du diagnostic par amniocentèse ou biopsie choriale. L'importance de la décision éclairée et les enjeux éthiques pour les femmes et les couples, les professionnels de la santé et la société en général ont été largement analysés dans un rapport précédent concernant le dépistage et le diagnostic prénatals au deuxième trimestre de la grossesse [CETS, 1999]. L'analyse et les conclusions s'appliquent également dans le cadre du dépistage au premier trimestre.

Si l'efficacité théorique semble prometteuse, selon les résultats des études contrôlées, les données ne sont pas explicites en ce qui concerne l'efficacité réelle du dépistage prénatal une fois qu'il est offert à la population. Une étude rétrospective, publiée récemment, a comparé l'efficacité réelle ou pratique des différentes politiques de dépistage prénatal en vigueur dans huit régions du Royaume-Uni. En tout, 53 % des cas de syndrome de Down ont été détectés (entre 31 et 62 %, selon les régions), soit par des marqueurs sériques dosés au deuxième trimestre, par la mesure de la clarté nucale, par l'échographie réalisée au deuxième trimestre, soit en raison d'un âge maternel avancé ou d'antécédents obstétricaux. Dans la plupart des régions, on a fait appel à une combinaison des méthodes. Le taux de faux positifs (femmes auxquelles on avait recommandé de se soumettre au diagnostic) variait entre 2,8 et 7,7 %. Bien qu'il faille considérer certaines limites propres à l'étude, comme la forte proportion des femmes de 35 ans et plus, l'incidence élevée des cas de syndrome de Down (1 : 476) et le faible taux de participation au dépistage, les résultats laissent entendre que, en pratique, l'ajout des nouvelles techniques de dépistage n'a pas les effets escomptés sur le taux de détection [Wellesley *et al.*, 2002]. Par ailleurs, une évaluation des services de dépistage prénatal réalisée au Royaume-Uni permet de constater que, même plus de 10 ans après leur mise en place, les services offerts et les résultats obtenus ne sont pas uniformes d'une région à l'autre, et même d'un hôpital à l'autre [UK National Screening Committee, 2001].

Afin de pallier l'une des limites les plus importantes du dépistage prénatal, soit l'existence de faux positifs et ses conséquences sur le recours aux techniques de diagnostic et le risque inhérent de perte fœtale iatrogène, certains auteurs ont proposé un test intégré, soit la combinaison des dépistages effectués au premier et au deuxième trimestres. Cette méthode fait déjà l'objet d'un projet de démonstration en Ontario. Elle permettrait de réduire considérablement le taux de faux positifs tout en ayant une sensibilité très élevée. Le principal désavantage de cette méthode est qu'elle nécessite un temps d'attente des résultats qui peut s'étendre sur plusieurs semaines. Dans le but d'éviter cette attente, certains centres effectuent des tests séquentiels en révélant le risque au fur et à mesure. Cette méthode, en plus de réduire le temps d'attente, permet aux médecins de réagir à un résultat intermédiaire indiquant un risque élevé. Toutefois, l'efficacité d'une telle intervention serait moindre. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces faits et pour déterminer la meilleure façon d'offrir les tests et de combiner les résultats obtenus.

Le dépistage au premier trimestre permet la détection d'autres aneuploïdies et d'autres anomalies fœtales, principalement des malformations cardiaques, mais ne permet pas le diagnostic des malformations ouvertes du tube neural. Il sera donc nécessaire de vérifier cette possibilité par une échographie réalisée au deuxième trimestre. Finalement, le dosage des métabolites urinaires et le repérage de cellules ou de l'ADN fœtaux dans le sang maternel sont des techniques prometteuses, bien qu'elles se trouvent encore au stade expérimental.

Les considérations économiques reliées au dépistage et au diagnostic prénatals au premier trimestre de la grossesse n'ont pas été abordées dans ce document, alors qu'elles l'ont été dans un document précédent concernant le dépistage et le diagnostic prénatals au deuxième trimestre de la grossesse [CETS, 1999]. Plusieurs questions essentielles sur l'efficacité réelle des techniques et sur l'organisation des soins restent encore sans réponse au Québec et, de ce fait, une analyse économique semble prématurée. Il est toutefois plausible que les coûts estimés des différents procédés de dépistage prénatal au deuxième trimestre puissent s'appliquer à ceux du premier trimestre. Une revue systématique récente des évaluations économiques publiées sur le dépistage prénatal par échographie d'anomalies fœtales constate l'hétérogénéité des études de coûts dans différents contextes. De plus, les auteurs observent des variations importantes au niveau de l'efficacité de l'échographie parmi les études, les meilleures performances étant obtenues lorsque les professionnels chargés de l'échographie ont reçu une formation appropriée et acquis une expertise technique, et lorsqu'ils disposent de la meilleure technologie disponible [Bricker *et al.*, 2000; Roberts *et al.*, 2002].

La décision de mettre sur pied un dépistage prénatal au premier trimestre devrait être précédée d'un projet de démonstration qui permettrait de définir les modalités d'implantation (conseil génétique, formation des professionnels, organisation du dépistage par marqueurs sériques et échographiques, suivi et évaluation de la qualité), d'établir les médianes dans la population ainsi que d'évaluer l'efficacité réelle et les coûts, d'autant plus que les données d'efficacité réelle manquent et que les coûts et les modalités d'implantation sont étroitement reliés au contexte local.

Au moment où nous mettions ce rapport d'évaluation sous presse, Wald et ses collègues publiaient les résultats d'une importante étude sur le dépistage prénatal du syndrome de Down, l'étude SURUSS (*Serum, Urine and Ultrasound Screening Study*). Cette étude, la première comparant la performance prédictive des différentes combinaisons de tests de dépistage prénatal au premier et au deuxième trimestres, pourrait apporter un complément à notre rapport (voir l'encadré page suivante).

Vingt-cinq maternités offrant le dépistage maternel sérique au deuxième trimestre ont participé à l'étude prospective de Wald et de ses collaborateurs*. Les femmes enceintes qui se présentaient à leur première consultation prénatale entre la 8e et la 14e semaine de gestation dans la période comprise entre septembre 1996 et avril 2000 ont été invitées à y prendre part. Quarante-sept mille cinquante-trois femmes enceintes (grossesses uniques) y ont participé. Une échographie était pratiquée au moment de la première consultation afin de confirmer la présence d'un fœtus vivant, d'établir la semaine de gestation et d'effectuer au moins trois mesures de la clarté nucale. Un échantillon de sérum et un d'urine étaient prélevés au moment de la première visite et au deuxième trimestre. Toutefois, le diagnostic prénatal était basé exclusivement sur les résultats du dépistage au deuxième trimestre, que ce soit avec le double, le triple ou le quadruple marqueur, selon les protocoles en vigueur dans les maternités.

Les résultats de cette étude montrent l'efficacité du test intégré (PAPP-A et clarté nucale au premier trimestre, à 10 semaines révolues de grossesse; AFP, uE3, β-hCG et inhibine A au deuxième trimestre, mesurés entre la 14e et la 20e semaine révolues). Avec un taux de détection du syndrome de Down de 85 % et 1,2 % de faux positifs, le test intégré constituerait le meilleur choix en termes d'efficacité, de sécurité et de coûts. Ce test est plus dispendieux en raison de la multiplicité des marqueurs inclus, mais le faible taux de faux positifs réduit le nombre d'amniocentèses requises et de pertes fœtales iatrogènes, épargnant ainsi les coûts qui y sont associés. Toutefois, les auteurs soulignent que la faisabilité et l'acceptabilité du test intégré doivent être confirmées par d'autres études. Celles-ci sont en cours. Sans la mesure de la clarté nucale, on obtiendrait le même taux de détection avec l'intégration des marqueurs sériques du premier et du deuxième trimestre, mais avec 2,7 % de faux positifs.

Par ailleurs, le test combiné du premier trimestre (PAPP-A, β-hCG et clarté nucale) est recommandé pour les femmes qui souhaitent une réponse plus tôt, et le quadruple marqueur (AFP, uE3, β-hCG et inhibine A) du deuxième trimestre serait le test de choix pour les femmes qui se présentent à leur première consultation prénatale après la 14e semaine de grossesse. Les auteurs mentionnent que, à un taux de détection constant, ces quatre méthodes de dépistage prénatal auraient un ratio coût-efficacité similaire.

L'efficacité du test combiné serait comparable à celle du quadruple marqueur, soit 6,1 % et 6,2 % de faux positifs respectivement, pour un taux de détection de 85 %. Ces performances sont possibles lorsque le test combiné est pratiqué à 10 semaines révolues de grossesse et que le quadruple marqueur est mesuré entre la 14e et la 20e semaine révolues. En ce qui concerne la mesure de la clarté nucale, il y aurait un avantage à convertir en multiples de la médiane la mesure obtenue en millimètres en utilisant les médianes calculées par chaque échographiste plutôt que celles du centre ou de la population. De plus, la performance du test serait meilleure si l'on obtenait au moins trois mesures et que le calcul du risque était effectué à partir de la moyenne de ces mesures. L'obtention d'une mesure satisfaisante de la clarté nucale semble dépendre, entre autres, de la marque et du modèle de l'échographe.

Les auteurs ne recommandent pas l'utilisation du double ou du triple marqueur ni celle de la mesure isolée de la clarté nucale en raison du taux plus élevé de faux positifs (13,1 %, 9,3 % et 20,0 % respectivement, pour un taux de détection de 85 %). Ils soulignent aussi l'inconvénient de l'utilisation séquentielle des marqueurs du premier et du deuxième trimestres, qui doublerait le taux de faux positifs. Finalement, l'étude conclut que les marqueurs urinaires contribuent peu à l'efficacité du dépistage prénatal.

* Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). Health Technol Assess 2003;7(11).

14

CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

La revue des données publiées sur le dépistage prénatal du syndrome de Down nous amène aux conclusions et aux recommendations suivantes :

Conclusions

- L'efficacité théorique (en conditions expérimentales) des différentes méthodes de dépistage prénatal du syndrome de Down et d'autres aneuploïdies au premier trimestre est satisfaisante, mais elle doit encore être confirmée en raison des limites méthodologiques de la plupart des études. Malgré les nombreuses études, incluant plus de 150 000 grossesses, l'efficacité réelle ou pratique, surtout en ce qui concerne la mesure de la clarté nucale dans des conditions non expérimentales, soulève encore des questions.
- À ce jour, il est impossible de se prononcer sur la supériorité du dépistage au premier ou au deuxième trimestre quant à l'efficacité.
- Le dépistage prénatal au premier trimestre est déjà accessible au Québec, sous différentes modalités, tant dans le secteur public que privé.
- Le dépistage prénatal au premier trimestre offre aux femmes enceintes un diagnostic plus précoce que le dépistage du deuxième trimestre. En conséquence, cette approche est préférée par les femmes enceintes.
- La mise en place du dépistage au premier trimestre nécessite des changements dans la pratique courante des soins prénatals, principalement quant à la semaine de grossesse correspondant à la première visite médicale de la femme enceinte, au nombre d'échographies et au moment de la grossesse où l'échographie est pratiquée. Certains de ces changements sont déjà en cours au Québec.
- Le dépistage prénatal du syndrome de Down doit s'intégrer à l'ensemble des activités de dépistage prénatal, et prendre en considération les autres maladies qui seraient dépistées ou non par les mêmes techniques.

Recommandations

- L'état actuel des connaissances ne permet pas de recommander l'implantation au Québec du dépistage au premier trimestre **à une large échelle**. Toutefois, il est impératif de baliser les pratiques actuelles afin de s'assurer de la qualité des services offerts. Le dépistage au premier trimestre ne doit se faire que dans les hôpitaux universitaires qui réunissent les conditions préalables nécessaires à la prestation d'un service de qualité et qui acceptent de se soumettre à un processus d'évaluation. Cette évaluation permettra de vérifier, en premier lieu, l'efficacité réelle des différentes méthodes dans le contexte québécois. Elle devrait permettre aussi de définir les caractéristiques de la population et celles du réseau de services, les besoins de formation des professionnels sur les techniques elles-mêmes et sur le conseil génétique, la disponibilité du matériel approprié et les coûts associés au dépistage dans le contexte québécois. Elle servira aussi à dégager les principaux éléments de l'élaboration et de la mise en place de mécanismes de contrôle de la qualité dans l'éventualité d'un élargissement de la pratique.

- Les conclusions du rapport du CETS portant sur le deuxième trimestre, publié en 1999, sont toujours valables[3]. La mise en place du dépistage au deuxième trimestre permettra d'offrir un dépistage sérique à toutes les femmes enceintes qui le désirent. Il pourra également servir à mettre en place des services de conseil génétique qui s'avéreront utiles à toute autre forme de dépistage et de diagnostic prénatals. Au fil du temps, il pourra devenir une approche complémentaire au dépistage du premier trimestre ou être remplacé par ce dernier. Les résultats des recherches en cours permettront de comparer les dépistages au premier trimestre à ceux du deuxième trimestre, et la pertinence de leur utilisation, seuls ou combinés.

Comme les résultats de l'étude SURUSS* (*Serum, Urine and Ultrasound Screening Study*) étaient publiés au moment même où nous mettions sous presse ce rapport d'évaluation, il est impératif de discuter des conclusions et des recommandations du présent rapport à la lumière de ces résultats.

Au chapitre des conclusions, une précision s'ajoute à la deuxième :

- comme l'efficacité du dépistage au premier trimestre (test combiné) et au deuxième trimestre (quadruple test) est comparable, on ne peut pas à ce jour se prononcer sur la supériorité de l'un ou de l'autre.

Par ailleurs, ces résultats confirment les recommandations du présent rapport d'évaluation en ce qui concerne principalement :

- la pertinence de mettre sur pied le dépistage prénatal au deuxième trimestre au Québec; et
- la nécessité de circonscrire, dans un premier temps, la pratique du dépistage au premier trimestre aux centres spécialisés afin d'évaluer son efficacité, sa faisabilité, ses coûts et les modalités organisationnelles dans le contexte québécois.

De nouvelles connaissances s'ajoutent également à la présente évaluation, notamment :

- il est important d'évaluer les conditions de pratique de la mesure de la clarté nucale, surtout au chapitre de la performance technique de l'équipement échographique (marques et modèles);
- certains marqueurs utilisés seuls, principalement la clarté nucale, semblent peu efficaces;
- sur le plan pratique, le test intégré serait efficace, et il serait possible d'obtenir une bonne efficacité en utilisant un test intégré avec des marqueurs sériques exclusivement, au premier et au deuxième trimestres.

Toutefois, comme les auteurs le soulignent, les études en cours devront confirmer la faisabilité et l'acceptabilité du test intégré.

* Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). Health Technol Assess 2003;7(11).

3. Ces conclusions sont toujours valables, bien que l'analyse économique du dépistage prénatal au deuxième trimestre n'ait pas été mise à jour, ne constituant pas un objectif du présent rapport, et que le quadruple marqueur devrait remplacer le triple maqueur.

ANNEXES

Annexe A

Évaluation de la performance d'un test[4]

Cette section introduit quelques notions essentielles à la compréhension de ce rapport. Elle présente la méthode d'évaluation de la validité interne ou de la performance d'un test, c'est-à-dire la capacité d'un test à détecter la maladie.

		Sujets		
		Malades	Sains	**Total**
Résultat du test	+	VP	FP	**VP + FP**
Total	–	FN	VN	**VP + FP**
		VP + FN	VN + FP	**VP + FP + VN + FN**

VP : résultat vraiment positif
(le sujet est malade et le test est positif)

FP : résultat faussement positif
(le sujet est sain et le test est positif)

FN : résultat faussement négatif
(le sujet est malade et le test est négatif)

VN : résultat vraiment négatif
(le sujet est sain et le test est négatif)

- ***Sensibilité*** : $\frac{VP}{VP + FN} \times 100$

  La ***sensibilité*** du test représente la proportion du total des malades que le test est capable de détecter au sein de la population. Dans le présent rapport, la sensibilité est appelée ***taux de détection***.

- ***Spécificité*** : $\frac{VN}{VN + FP} \times 100$

  La ***spécificité*** du test indique la proportion de sujets sains confirmés comme tels par le résultat négatif du test. Son complément, soit ***1 – spécificité***, représente ***la proportion de résultats faux positifs***. Dans le présent rapport, le complément de la spécificité permet d'estimer le nombre de grossesses avec fœtus non atteint du syndrome de Down qui seront considérées comme étant à risque élevé, et il est appelé le ***taux de faux positifs***. Dans ces cas, on doit vérifier la présence d'autres pathologies ou d'une erreur sur les dates, et conseiller la femme enceinte au sujet de la possibilité d'avoir recours à un test diagnostique.

- ***Valeur prédictive positive (VPP)*** : $\frac{VP}{VP + FP} \times 100$

  La ***valeur prédictive positive,*** ou ***valeur prédictive du résultat positif*** d'un test, indique la probabilité d'être malade quand le résultat du test est positif. Dans le contexte du présent rapport, elle représente la proportion de grossesses avec fœtus atteint du syndrome de Down pour lesquelles les tests ont donné des résultats positifs.

- ***Valeur prédictive négative (VPN)*** : $\frac{VN}{VN + FN} \times 100$

  La ***valeur prédictive négative,*** ou ***valeur prédictive du résultat négatif*** d'un test, indique la probabilité d'être sain quand le résultat du test est négatif. Dans le présent rapport, elle représente la proportion de grossesses avec fœtus non atteint du syndrome de Down pour lesquelles les tests ont donné des résultats négatifs.

4. La référence de cette section est Jenicek *et al.*, 1995.

Annexe B

Description des études

Tableau B.1

Description des études ayant examiné l'efficacité des marqueurs sériques au premier trimestre (β-hCG et PAPP-A) combinés à l'âge maternel

Étude	Semaines de grossesse	Méthode Population	Résultats	Commentaires
Brambati *et al.*, 1994 Royaume-Uni	8-12	Plan **rétrospectif**. 19 cas d'aneuploïdie (13 SD et 6 autres). 89 témoins appariés 1 : 5, sélectionnés au hasard parmi les grossesses de même âge gestationnel chez les femmes qui ont subi une biopsie du chorion avec caryotype normal.	**Taux de détection estimé** (5 % FP) : 78,9 % (IC : 64,9–92,8 %) (âge maternel + PAPP-A + β-hCG)	Modélisation et simulation de Monte-Carlo, réalisées avec les distributions dérivées de cas de syndrome de Down et des témoins non affectés. Les ratios de vraisemblance (*likelihood ratios*) ont été obtenus pour les cas et pour les témoins et intégrés à la distribution d'âge de grossesses en Angleterre et au pays de Galles (1986-1988); le risque à terme a été estimé pour chaque âge maternel. Les pertes fœtales spontanées n'ont pas été considérées. L'analyse n'inclut aucune correction pour le poids maternel, le nombre d'enfants, la consommation de tabac et autres variables.
Wald *et al.*, 1996b Royaume-Uni	8-14	Plan **rétrospectif**. Femmes enceintes auxquelles on a recommandé une biopsie du chorion en raison de leur âge. 77 cas de SD et 383 témoins. Appariement 1 : 5. Critères d'appariement : âge maternel, durée de stockage des échantillons de sérum et âge de la gestation.	**Taux de détection** (5 % FP) : 62 % (âge maternel + PAPP-A + β-hCG). VPP : 1 : 67 (seuil de risque 1 : 300) (basée sur la prévalence du syndromede Down par tranche d'âge de la mère en l'absence de dépistage et d'IVG).	Toutes les mesures ont été effectuées en duplicata et on a utilisé la moyenne. L'issue de la grossesse n'était pas connue. Les échantillons des cas et des témoins ont été analysés dans le même lot. Le taux de détection est calculé sans tenir compte des pertes fœtales spontanées entre le premier trimestre et le terme.
Casals *et al.*,1996 Espagne	10-13	Plan **rétrospectif**. 1 138 femmes auxquelles on a recommandé une biopsie du chorion en raison de leur âge. 19 cas de syndrome de Down.	**Taux de détection** (5 % FP) : 42 % (PAPP-A + β-hCG) 82 % (PAPP-A + AFP) 66 % (PAPP-A); 9 % (β-hCG).	Les faibles valeurs de β-hCG pourraient être attribuables au fait que plusieurs grossesses dont le diagnostic a été fait par biopsie du chorion étaient destinées à un avortement spontané.

Tableau B.1 (suite)

Description des études ayant examiné l'efficacité des marqueurs sériques au premier trimestre (β-hCG et PAPP-A) combinés à l'âge maternel

Étude	Semaines de grossesse	Méthode Population	Résultats	Commentaires
Krantz *et al.*, 1996 États-Unis	10-13	Plan **rétrospectif**. 22 cas de SD. 483 témoins.	**Taux de détection** (5 % FP) : 68,2 % (PAPP-A + β-hCG). **Taux de détection estimé** (5 % FP) : 63 % (âge maternel + PAPP-A + β-hCG).	Afin d'obtenir une estimation non biaisée, les taux de détection et de faux positifs ont été calculés et modélisés selon la distribution de l'âge de la mère lors des naissances vivantes enregistrées aux États-Unis.
Forest *et al.*, 1997 Canada	9-13	Plan **prospectif**. Étude **multicentrique** (6 centres). 10 160 femmes recrutées entre juin 1989 et janvier 1995. On a analysé 18 cas de SD et 500 grossesses avec fœtus sans atteinte. Exclusions : diabétiques, grossesse multiple ou fœtus avec malformation du tube neural.	**Taux de détection** (5 % FP) : 56 % (IC 95 % : 33-79) (âge maternel + PAPP-A + β-hCG).	L'issue des grossesses a été vérifiée par révision des dossiers dans chaque centre participant et par consultation de la base de données de cytogénétique. 25 % des grossesses avec fœtus atteint du syndrome de Down se sont terminées par un avortement spontané avant le deuxième trimestre. Ces cas ont été exclus lors des calculs de la performance du dépistage. Pas d'ajustement pour le poids de la mère.
Berry *et al.*, 1997 Royaume-Uni	< 15	Plan **prospectif**. 10 600 échantillons sériques collectés pendant deux ans. Échantillons sériques obtenus pour 54 cas de SD au premier trimestre; 47 ont pu être appariés avec un échantillon du deuxième trimestre de la même grossesse.	**Taux de détection** (5 % FP) : 60 % (âge maternel + PAPP-A + β-hCG). **Taux de détection estimé** (5 % FP) : 49 % (IC 95 % : 34-62) (âge maternel + PAPP-A + β-hCG) 55 % (IC 95 % : 41-70) (ratio β-hCG MM : PAPP-A MM + âge maternel).	Le taux de détection estimé a été obtenu après modélisation suivant la distribution des grossesses selon l'âge de la mère, en Écosse. Comparaison entre le dépistage au premier trimestre et le dépistage au deuxième trimestre : 60 % vs 87 %, respectivement.
Wheeler *et al.*, 1998 Australie	9-12	Plan **rétrospectif**. Étude **multicentrique** (8 centres). 713 femmes auxquelles on a recommandé une biopsie du chorion. 17 cas de SD et 18 aneuploïdies.	**Taux de détection** (5 % FP) : 66,7 % (âge maternel + PAPP-A + β-hCG). **Taux de détection estimé** (5 % FP) : 68,8 % (âge maternel + PAPP-A + β-hCG).	On a utilisé un algorithme informatisé pour combiner l'âge maternel et le profil biochimique dans le but d'évaluer l'efficacité du dépistage. Caryotype obtenu dans tous les cas. Puisque la majorité des grossesses avec fœtus aneuploïde ont été interrompues volontairement, il est impossible de savoir combien d'entre elles se seraient terminées par une naissance vivante. Taux de détection estimé pour 10 000 femmes.

Tableau B.1 (suite)

Description des études ayant examiné l'efficacité des marqueurs sériques au premier trimestre (β-hCG et PAPP-A) combinés à l'âge maternel

Étude	Semaines de grossesse	Méthode Population	Résultats	Commentaires
Haddow *et al.*, 1998 États-Unis	9-13	Plan **prospectif**. Étude **multicentrique** (16 centres). 3 217 femmes à risque auxquelles on a recommandé une biopsie du chorion. 48 cas de SD et 3 169 grossesses avec fœtus sans atteinte.	**Taux de détection** (5 % FP) : 60 % (IC 95 % : 45-74) (âge maternel + PAPP-A + β-hCG).	Résultats non disponibles pour le suivi clinique. Caryotype obtenu dans tous les cas. Risque calculé en considérant que 45 % des fœtus atteints du SD sont avortés de façon spontanée.
Tsukerman *et al.*, 1999 Biélorussie	9-13	Plan **rétrospectif**. 11 659 échantillons sériques testés pour l'AFP et la β-hCG; 13 477 testés pour l'AFP (11 659 plus 1 818). Un sous-ensemble a été testé pour la PAPP-A, selon un plan cas-témoin où chaque cas (n = 31) a été apparié avec 50 témoins (n = 1 564). Critères d'appariement : âge de la gestation et durée du stockage du sérum.	TD prédit (5 % faux positifs) : 69,1 % (PAPP-A + β-hCG) 73,7 % (PAPP-A + β-hCG + AFP).	Aucune donnée issue de cette étude n'a été utilisée dans la conduite clinique de la grossesse. Les MM ont été ajustés selon le poids de la mère. Modèle statistique qui tient compte de la distribution de l'âge maternel chez 104 000 femmes soumises au dépistage à Minsk durant la période 1991-1997.

AFP : alpha-fœtoprotéine; β-hCG : fraction β de l'hormone gonadotrophine chorionique; FP : faux positifs; IC : intervalle de confiance; MM : multiples de la médiane; PAPP-A : protéine plasmatique associée à la grossesse; SD : syndrome de Down; TD : taux de détection; VPP : valeur prédictive positive.

Tableau B.2

Description des études ayant examiné l'efficacité de l'échographie réalisée au premier trimestre

Étude	Semaines de grossesse	Méthode Population	Seuil de risque	Incidence d'aneuploïdies (par 1000)	Incidence du SD (par 1000)	Résultats	Commentaires
Savoldelli *et al.*, 1993 Suisse	9^{+3}-12^{+5}	1 400 femmes auxquelles on a recommandé une biopsie choriale et l'élaboration du caryotype.	4 mm	31	20	**Taux de détection :** *SD* : 54 % *Aneuploïdies* : 44 % FP : 0,4 %.	Échographie TA. Parmi les FP (5 cas avec CN augmentée et caryotype normal), 4 enfants sont nés normaux et 1 a été avorté spontanément 12 jours après la biopsie.
Nicolaides *et al.*, 1994 Royaume-Uni	10-13^{+6}	1 273 femmes avec grossesse unique auxquelles on a prescrit un caryotype fœtal à cause de leur risque élevé.	3 mm	–	–	**Taux de détection :** *SD* : 84 % *Trisomies* : 86 % *Aneuploïdies* : 72 % FP : 4,5 %.	Échographie TA. Deux mesures de la CN ont été réalisées par cas, pour en retenir la plus élevée. Un caryotype fœtal a été obtenu dans tous les cas.
Bewley *et al.*, 1995 Royaume-Uni	8-13	1 127 femmes enceintes, 3 cas de SD et 5 aneuploïdies.	3 mm	4,4	2,7	**Taux de détection :** *SD* : 33 % *Aneuploïdies* : 40 % FP : 6 %.	Issue de la grossesse (deuxième trimestre et à terme) obtenue par : bases de données sur les patientes et tirées du service d'échographie, dossiers médicaux, registre de cytogénétique, 2 enquêtes, l'une par la poste et l'autre téléphonique, auprès des femmes et des médecins. Détails de la grossesse vers la 20e semaine de gestation disponibles pour 98,5 % des femmes et après la naissance pour 93 %.
Brambati *et al.*, 1995 Italie	8-15	1 819 femmes enceintes auxquelles on a prescrit une biopsie du chorion et l'élaboration du caryotype à cause de leur risque élevé.	3 mm	24	14	**Taux de détection :** *Aneuploïdies* : 30 % FP : 4 %.	Échographie TA, et TV dans les cas où la visualisation n'était pas satisfaisante. Dans tous les cas, la CN a été évaluée par au moins deux échographistes. Deux équipes d'échographistes dans deux centres (un public et un privé)

Tableau B.2 (suite)

Description des études ayant examiné l'efficacité de l'échographie réalisée au premier trimestre

Étude	Semaines de grossesse	Méthode Population	Seuil de risque	Incidence d'aneuploïdies (par 1000)	Incidence du SD (par 1000)	Résultats	Commentaires
Comas *et al.*, 1995 Espagne	9-13	481 femmes, grossesse unique, auxquelles on a prescrit une biopsie du chorion.	3 mm	58	14,5	**Taux de détection** : *SD* : 57 % *Trisomies* : 57 % *Aneuploïdies* : 50 % FP : 9,9 % ou 0,7 % (seuil 4 mm).	Échographie TV. Issue de la grossesse : caryotype ou suivi périnatal confirmant le caryotype normal disponible dans 98 % des cas.
Hafner *et al.*, 1995 Autriche	10-13	1 972 femmes enceintes, grossesse unique. 4 cas de SD.	2,5 mm	5,5	2	**Taux de détection** : *SD* : 50 %; FP : 1,2 % *Aneuploïdies* : 73 % FP : 0,9 %.	Échographie TA. La mesure de la CN a été obtenue dans tous les cas (mesure réussie dans 100 % des cas).
Pandya *et al.*, 1995b Royaume-Uni	10-14	20 804 femmes enceintes, grossesse unique, dans 4 centres, 76 échographistes ayant suivi une formation spécifique. On a aussi tenu compte de l'âge maternel.	> 1 : 100	7,9	4,1	**Taux de détection** : *SD* : 80 % *Aneuploïdies* : 79 % FP : 4,9 %.	Échographie TA, et TV pour les cas où la visualisation n'était pas satisfaisante. La mesure de la CN a été obtenue dans tous les cas (mesure réussie dans 100 % des cas). Issue de la grossesse connue : 20 557 cas. Perdus de vue : 1,2 % (247/20 804). Parmi ces cas, 24 avaient un caryotype normal et, chez 223, on n'a pas élaboré de caryotype.
Szabò *et al.*, 1995 Hongrie	9-12	1 280 femmes à haut risque génétique. 2 100 femmes à bas risque.	3 mm	28 4,3	20 1,9	**Taux de détection** : *SD* : 90 % *Aneuploïdies* : 94 % FP : 1,6 % VPP (aneuploïdies) : 44,8 %.	Échographie TV. Issue de la grossesse dans le groupe à faible risque connue dans 89 % des cas.

Tableau B.2 (suite)

Description des études ayant examiné l'efficacité de l'échographie réalisée au premier trimestre

Étude	Semaines de grossesse	Méthode Population	Seuil de risque	Incidence d'aneuploïdies (par 1000)	Incidence du SD (par 1000)	Résultats	Commentaires
Kornman *et al.*, 1996 Pays-Bas	≤ 13	946 échographies, 907 femmes enceintes et 923 fœtus. 16 grossesses multiples incluses. 23 fœtus examinés deux fois; on a utilisé la deuxième mesure. 475 femmes (52 %) à risque élevé. 432 (48 %) à faible risque.	3 mm	11	8	**Taux de détection :** *SD* : 29 % *Aneuploïdies* : 20 % FP : 4 %.	Échographie TA pratiquée par 4 échographistes expérimentés, dûment formés pour la mesure de la CN. Issue de la grossesse connue dans tous les cas sauf 2. Échec de la mesure : 42 % des cas, à cause de la position fœtale (15 %), de la mauvaise définition de l'image (10 %) et de la taille du fœtus (17 %). L'échec de la mesure est attribué au peu de temps alloué à l'examen (3 minutes) dans un contexte expérimental.
Taipale *et al.*, 1997 Finlande	10-15,9	10 010 femmes enceintes, non sélectionnées, de < 40 ans, avec grossesse unique.	3 mm	2,6	1,3	**Taux de détection :** *SD* : 54 % *Aneuploïdies* : 69 % FP : 1 %.	Échographie TV. Légère manipulation de l'utérus si la nuque fœtale n'était pas clairement vue. Réexamen après déambulation pendant 30 minutes, au besoin. Échographie pratiquée par un obstétricien (11 %) et par 5 sages-femmes spécialisées. Si CN > 3 mm : examen par au moins 2 échographistes. Si CN < 3 mm : examen par 1 échographiste. Issue de la grossesse vérifiée dans tous les cas sauf 50. Perdus de vue : 0,5 %. Dans tous ces cas, l'échographie TV ne révélait aucune anomalie fœtale.
Thilaganathan *et al.*, 1997 Royaume-Uni	10-14	3 604 femmes enceintes.	1 : 200	5	1,9	**Taux de détection :** *SD* : 71 % *Aneuploïdies* : 78 % FP : 5 %.	Échec de la mesure : 9,4 %.

Tableau B.2 (suite)

Description des études ayant examiné l'efficacité de l'échographie réalisée au premier trimestre

Étude	Semaines de grossesse	Méthode Population	Seuil de risque	Incidence d'aneuploïdies (par 1000)	Incidence du SD (par 1000)	Résultats	Commentaires
Hafner *et al.*, 1998	10-13	4 233 femmes.	2,5 mm	1,6	0,94	**Taux de détection :** *SD* : 43 % *Aneuploïdies* : 65 % FP : 1,7 %.	Échographie TA et TV. Échec de la mesure TA : 2 %. Échographies réalisées par 3 médecins expérimentés. Plusieurs mesures obtenues dans chaque cas, la moyenne servant au calcul du taux de détection. Issue de la grossesse connue dans tous les cas.
Pajkrt *et al.*, 1998a Pays-Bas	10-14	2 247 femmes, grossesse unique, auxquelles on a recommandé l'élaboration du caryotype. 33 femmes exclues à cause de la détection d'autres anomalies fœtales.	3 mm	28	16	**Taux de détection :** *SD* : 69 % *Aneuploïdies* : 48 % FP : 4 %.	Échographie TA. Dans le cas où la visualisation de la nuque fœtale était impossible à cause de la position du fœtus ou de l'obésité de la mère, on a considéré que la mesure a échoué (54/2 224, 2,4 %).
Pajkrt *et al.*, 1998b Pays-Bas	10-14	1 473 femmes, grossesse unique. 6 fœtus (0,4 %) exclus à cause d'anomalies de structure détectées au moment de l'échographie.	3 mm	10	6	**Taux de détection :** *SD* : 67 % *Aneuploïdies* : 53 % FP : 2,2 %.	Échographie TA. Six échographistes expérimentés ont réalisé tous les examens; ils pouvaient prendre le temps nécessaire pour obtenir une mesure satisfaisante de la CN. Dans 64 cas sur 1 473 (4,3 %), échec de la mesure à cause de la position fœtale. Issue de la grossesse obtenue par caryotype et informations communiquées par la salle d'accouchement. 68 cas (4,4 %) perdus de vue.
Snijders *et al.*, 1998 Royaume-Uni	10-14	100 311 femmes enceintes, 306 échographistes dans 22 centres. 4,2 % (4 184) perdus de vue. Échantillon : 96 127.	1 : 300 > 95e centile	6,8	3,4	**Taux de détection :** *SD* : 82 % *Aneuploïdies* : 86 % FP : 42,6 %.	Issue de la grossesse vérifiée par caryotype et par examen des nouveau-nés. Calcul du taux de détection en incluant l'âge maternel (seuil de risque 1 : 300) ou selon l'épaisseur de la clarté nucale (seuil > 95e centile).

Tableau B.2 (suite)

Description des études ayant examiné l'efficacité de l'échographie réalisée au premier trimestre

Étude	Semaines de grossesse	Méthode Population	Seuil de risque	Incidence d'aneuploïdies (par 1000)	Incidence du SD (par 1000)	Résultats	Commentaires
Theodoropoulos *et al.*, 1998 Grèce	10-14	3 550 grossesses consécutives. Étude multicentrique (4 centres).	1 : 100 1 : 300	6	3	**Taux de détection :** *SD* : 82 % *Aneuploïdies* : 86 % FP : 2,6 %. *SD* : 91 % *Aneuploïdies* : 95 % FP : 4,9 %.	Échographistes avec certificat de compétence obtenu auprès de la FMF (Londres). Échographie TA, et TV dans les cas où la visualisation n'était pas satisfaisante. Issue de la grossesse connue dans tous les cas.
Schwärzler *et al.*, 1999 Royaume-Uni	10-14	4 523 fœtus. Seuil de risque ajusté en considérant la CN, l'âge maternel, l'âge de la gestation et les antécédents obstétricaux.	1 : 270	5	2,6	**Taux de détection :** *SD* : 83 % *Aneuploïdies* : 78 % FP : 4,7 %.	Échographie TA (93 %) ou TV (7 %) dans le cas où la visualisation n'était pas satisfaisante. Issue de la grossesse obtenue par questionnaire, caryotype et examen des nouveau-nés par un médecin spécialiste en néonatologie. Perdus de vue : 26 (0,57 %), exclus de l'étude. Aucun d'entre eux n'était exposé à un risque > 1 : 270. Les fœtus ayant une CN > 2,5 mm ont été examinés par 2 échographistes ou plus, mais ceux ayant une CN < 2,5 mm seulement par un échographiste. Dans les cas de mesures multiples, la valeur la plus haute a été retenue. Aucune limite de temps pour l'échographie.
Thilaganathan *et al.*, 1999 Royaume-Uni	10-14	11 398 femmes, non sélectionnées. Échographies pratiquées par 2 sages-femmes et 5 échographistes accrédités par la FMF.	1 : 200	4,3	1,8	**Taux de détection :** *SD* : 76 % *Aneuploïdies* : 81 % FP : 4,7 %.	Échographie TA. Temps disponible égal à celui d'une échographie de routine (5 min). Issue de la grossesse obtenue à partir des dossiers médicaux et des informations fournies par les médecins. Caryotype à partir du laboratoire de cytogénétique. Échec de la mesure : 10 %.

Tableau B.2 (suite)

Description des études ayant examiné l'efficacité de l'échographie réalisée au premier trimestre

Étude	Semaines de grossesse	Méthode Population	Seuil de risque	Incidence d'aneuploïdies (par 1000)	Incidence du SD (par 1000)	Résultats	Commentaires
Whitlow *et al.*, 1999 Royaume-Uni	$11\text{-}14^{+6}$	6 634 femmes, 6 443 fœtus.	99e centile	6,7	3,6	**Taux de détection :** *SD* : 65 % *Aneuploïdies* : 78 % FP : 1 %.	Échographie TV employée dans 20,1 % des cas. Issue de la grossesse connue dans 92,3 % des cas (5 947/6 443). Le calcul du taux de détection ne tient pas compte de l'âge maternel.
Zoppi *et al.*, 2000 Italie	$10^{+3}\text{-}13^{+6}$	5 705 grossesses uniques, 495 exclusions, 5 210 retenues pour l'analyse.	1 : 100 1 : 300	14	9	**Taux de détection :** *SD* : 70 % *Aneuploïdies* : 74 % FP : 4,2 %. *SD* : 81 % *Aneuploïdies* : 89 % FP : 11,1 %.	Échographie TA, et TV dans les cas où la visualisation n'était pas satisfaisante. Risque calculé compte tenu de l'âge maternel, de l'âge de la gestation et de la mesure de la CN. Incidence élevée de cas de SD, malgré que la population n'ait pas été sélectionnée. 330 perdus de vue (6,3 %).
Acacio *et al.*, 2001 Brésil	10-14	230 femmes enceintes examinées dans 2 centres privés de soins tertiaires.	2,5 mm	100	52	**Taux de détection :** *SD* : 75 % *Aneuploïdies* : 70 % FP : 12,5 %.	Tous les caryotypes étaient connus. Le taux de détection est calculé comparativement au caryotype, sans tenir compte des pertes fœtales spontanées entre le diagnostic et le terme.
Brizot *et al.*, 2001 Brésil	10-14	2 996 femmes avec grossesse unique. Issue de la grossesse inconnue chez • 3 cas avec risque de 1 : 100 ou plus • 18 avec risque entre 1 : 100 et 1 : 300 • 483 (17,4 %) avec risque < 1 : 300. 2 774 cas inclus dans l'analyse.	1 : 100 1 : 300	7,3	3,3	**Taux de détection :** *SD* : 90 % *Aneuploïdies* : 82 % FP : 3,1 %. *SD* : 90 % *Aneuploïdies* : 82 % FP : 7,4 %.	Échographie TA, et TV dans les cas où la visualisation n'était pas satisfaisante. Risque calculé compte tenu de l'âge maternel, de l'âge de la gestation et de la mesure de la CN. Échographies pratiquées par des échographistes accrédités par la FMF. Issue de la grossesse connue dans 85,3 % des cas (2 557). Nombre de cas de syndrome de Down recensés : 10. Incidence estimée de SD dans la population à l'étude : 11 cas. Si le cas supplémentaire était un faux négatif, le taux de détection corrigé serait de 82 % (9/11) au lieu de 90 %.

Tableau B.2 (suite)

Description des études ayant examiné l'efficacité de l'échographie réalisée au premier trimestre

Étude	Semaines de grossesse	Méthode Population	Seuil de risque	Incidence d'aneuploïdies (par 1000)	Incidence du SD (par 1000)	Résultats	Commentaires
Gasiorek-Wiens *et al.*, 2001 Allemagne, Suisse, Autriche	10-14	Étude multicentrique, 23 805 femmes, fœtus unique, vivant. 8 % : d'exclusions, 258 avortements spontanés, 125 interruptions de la grossesse, 1 463 perdus de vue. 21 959 cas disponibles pour l'analyse.	1 : 100 1 : 300	22	9,6	**Taux de détection :** *SD* : 80 % *Aneuploïdies* : 78 % FP : 6 %. *SD* : 88 % *Aneuploïdies* : 87 % FP : 13 %.	Échographie TA, et TV dans les cas où la visualisation n'était pas satisfaisante. TV dans 3 à 5 % des cas. Échographies pratiquées par des échographistes accrédités par la FMF. Taux de réussite de la mesure : 100 %.
Michailidis *et al.*, 2001 Royaume-Uni	10-14	7 447 femmes enceintes.	99e centile ou 95e si mère > 37 ans	–	3	**Taux de détection :** *SD* : 83 % FP : 5 %.	Échographie TA, et TV dans les cas où la visualisation n'était pas satisfaisante. Calcul rétrospectif de la performance de la mesure de la CN associée à l'âge maternel.
Zoppi *et al.*, 2001 Italie	10-14	12 495 femmes, 20 % d'exclusions, dont 1 422 perdus de vue.	1 : 100 1 : 300	8,5	5,1	**Taux de détection :** *SD* : 77 % *Aneuploïdies* : 74 % FP : 3 %. *SD* : 90 % *Aneuploïdies* : 88 % FP : 9 %.	Échographie TA, et TV dans les cas où la visualisation n'était pas satisfaisante. TV dans 0,2 % des cas. Échographies pratiquées par des échographistes (5) accrédités par la FMF. Taux de réussite de la mesure : 100 %.

CN : clarté nucale; FMF : *Fetal Medicine Foundation* (Londres); FP : faux positifs; SD : syndrome de Down; TA : échographie transabdominale; TV : échographie transvaginale; VPP : valeur prédictive positive.

Tableau B.3

Description des études ayant examiné l'efficacité du test combiné effectué au premier trimestre : marqueurs sériques[1], échographie et âge maternel

Étude	Semaines de grossesse	Méthode Population	Incidence d'aneuploïdies (par 1000)	Incidence du SD (par 1000)	Résultats	Commentaires
Noble *et al.*, 1996 Royaume-Uni	10-14	Plan **prospectif**. 2 562 cas (incluant 61 fœtus atteints du SD). 41 cas de SD inclus dans une étude précédente.	–	20	**Taux de détection observé** : *SD* : 85 % FP : 5 %.	Combine la clarté nucale avec le dosage de la β-hCG libre et l'âge maternel. Issue de la grossesse obtenue à partir des dossiers de la maternité et des patientes. Exclusions : 50 cas d'anomalies chromosomiques autres que le SD, 10 cas d'avortements spontanés et 14 cas d'interruptions volontaires de la grossesse après diagnostic d'une malformation fœtale.
Scott *et al.*, 1996 Royaume-Uni	10-13	Plan **prospectif**. 302 cas, incluant 15 aneuploïdies, dont 8 cas de SD, 4 cas de trisomie 18 et 3 triploïdies. Seuil de risque 1 : 250.	49	25,5	**Taux de détection observé** : *SD* : 87,5 % FP : 14 %. **Taux de détection estimé** : *SD* : 71 % (7 % FP) *SD* : 58 % (5 % FP).	Échographie TA. Combine la clarté nucale avec le dosage de la β-hCG libre et l'âge maternel. Modélisation sur une population de 10 000 femmes. Issue de la grossesse : pas de données.
Orlandi *et al.*, 1997 États-Unis	9-13^{+4}	Plan **prospectif**. 744 femmes (incluant 14 fœtus atteints : 7 SD, 4 T18, 2 T13, 1 triploïdie). Seuil de risque : 1 : 380.	19	9	**Taux de détection observé** : *SD* : 86 % (IC 95 % : 42-100) FP : 4,7 % (IC 95 % : 3,2-6,4) *SD + T18* : 91 % (IC 95 % : 59-100) FP : 5,8 % (IC 95 % : 4,2-7,7). **Taux de détection estimé** : *SD* : 87 % (5 % FP) *T18* : 76 % (1 % FP)	Échographie TA. Échographistes accrédités par la FMF. Modélisation en utilisant les taux observés et la distribution de l'âge maternel des naissances vivantes aux États-Unis. Vérification de l'issue de la grossesse : non rapportée.
Wald et Hackshaw, 1997 Royaume-Uni	10-14	Plan **rétrospectif**.	–	–	**Taux de détection estimé** : *SD* : 80 % (5 % FP)	Combinaison des données de 3 études : Pandya *et al.*, 1995b; Wald *et al.*, 1996b; et Schuchter *et al.*, 1997.

Tableau B.3 (suite)

Description des études ayant examiné l'efficacité du test combiné effectué au premier trimestre : marqueurs sériques[1], échographie et âge maternel

Étude	Semaines de grossesse	Méthode Population	Incidence d'aneuploïdies (par 1000)	Incidence du SD (par 1000)	Résultats	Commentaires
Biagiotti *et al.*, 1998 Italie	10-13	Plan **rétrospectif**. 32 cas de SD et 200 grossesses avec fœtus non atteints.	–	9	**Taux de détection estimé** : 75,8 % FP : 5 %.	Échographie TA. Taux de détection et de FP estimé pour la population obstétricale en Italie. Si tous les fœtus atteints destinés à être avortés spontanément (44 %) avaient été détectés au premier trimestre, le taux de détection attendu à terme serait de 57 %.
Benattar *et al.*, 1999 France	12-14	Plan **prospectif**. 1 656 femmes. 7 aneuploïdies, dont 5 SD, 1 T18 et 1 triploïdie. Seuil de risque 1 : 250. Marqueurs sériques : AFP et β-hCG.	4	3	**Taux de détection estimé** : 100 % (IC 95 % : 48-100) FP : 9,7 % (IC 95 % : 8,1-11,3).	Échographie TA. Issue de la grossesse inconnue dans 18 cas (1,1 %) : 12 (0,7 %) perdus de vue, 2 avortements à 17 et à 22 semaines, 2 cas de rupture prématurée des membranes, 2 mortinaissances. Pas de caryotype dans ces cas.
De Biasio *et al.*, 1999 Italie	10-13^{+6}	Plan **prospectif**. 1 467 femmes. Seuil de risque 1 : 350.	–	9	**Taux de détection observé** : 85 % (IC 95 % : 56-100) FP : 3,3 %.	Échographie TA. Vérification de l'issue de la grossesse : non rapportée.
De Graaf *et al.*, 1999 Pays-Bas	9-15	Plan **rétrospectif**. 37 cas de SD. 255 témoins.	–	–	**Taux de détection observé** : 82 % FP : 5 %.	Échographie TA. Échec de la mesure : 4 % (11/255 témoins). Taux de détection calculé pour la CN + PAPP-A + β-hCG (sans l'âge maternel).
Spencer *et al.*, 1999 Royaume-Uni	10-14	Plan **rétrospectif**. 210 cas de SD. 946 témoins.	–	–	**Taux de détection estimé** : 89 %; FP : 5 % 70 %; FP : 1 %.	Taux de détection estimé en utilisant les paramètres mesurés de PAPP-A et de β-hCG, la CN selon Snidjers *et al.* (1998) et la distribution de l'âge maternel en Angleterre et au pays de Galles.

Tableau B.3 (suite)

Description des études ayant examiné l'efficacité du test combiné effectué au premier trimestre : marqueurs sériques[1], échographie et âge maternel

Étude	Semaines de grossesse	Méthode Population	Incidence d'aneuploïdies (par 1000)	Incidence du SD (par 1000)	Résultats	Commentaires
Krantz *et al.*, 2000 États-Unis	10^{+4}-13^{+6}	Plan **prospectif**. 5 809 femmes. Seuil de risque 1 : 270.	16	5	**Taux de détection estimé** : • 91 % (88 % après ajustement pour pertes fœtales spontanées); FP : 5 %. • 70 %; FP : 1,4 %.	Échographie selon le protocole de la FMF. Taux de détection estimé pour toute la population des États-Unis.
Spencer *et al.*, 2000c Royaume-Uni	10^{+3}-13^{+6}	Plan **rétrospectif**. 4 190 femmes.	5	2	**Taux de détection** : *SD* : 86 % *T18/13* : 100 % FP : 6,7 %.	Clinique multidisciplinaire « *one stop clinic* ».

1. Marqueurs sériques PAPP-A et β-hCG utilisés dans toutes les études, sauf celles de Noble *et al.*, 1996 et de Scott *et al.*, 1996 (β-hCG seulement), ainsi que celle de Benattar *et al.*, 1999 (AFP et β-hCG).

CN : clarté nucale; FMF : *Fetal Medicine Foundation*; FP : faux positifs; SD : syndrome de Down; TA : échographie par voie transabdominale.

Tableau B.4

Description des études ayant évalué l'expérience des femmes lors du dépistage prénatal

Étude	Objectif	Méthode	Résultats et commentaires
Kornman *et al.*, 1997 Pays-Bas	Évaluer l'opinion des femmes enceintes concernant les avantages du dépistage au premier trimestre comparativement à celui au deuxième trimestre.	Questionnaire auto-administré. Groupe A : 181 femmes qui consultaient à une clinique de soins prénatals, visite de routine. Groupe B : 96 femmes enceintes dirigées vers une clinique de diagnostic prénatal à cause de leur âge ou de leurs antécédents obstétricaux.	*Résultats* : Groupe A : 158 questionnaires analysés. Cent neuf femmes (69 %) ont accepté de participer au dépistage au deuxième trimestre. Parmi celles-ci, 83 (76 %) auraient opté pour le dépistage au premier trimestre s'il avait été disponible. La raison la plus fréquemment invoquée était la possibilité d'interrompre la grossesse plus tôt, l'intervention étant plus facile, tant du point de vue émotionnel que technique. La deuxième raison invoquée était la période plus courte d'incertitude. Groupe B : Le tiers des femmes auraient accepté un dépistage prénatal au premier trimestre. *Commentaires* : questionnaire disponible dans les publications, pas de données sur la validation.
Santalahti *et al.*, 1998 Finlande	Examiner comment les femmes décrivent leur prise de décision durant les différentes étapes du dépistage et du diagnostic prénatals.	Enquête postale, mais remplacée par des entrevues à cause du faible taux de réponse. Taux de réponse : 79 % (91/115).	*Résultats* : La plupart des femmes ont répondu que la participation au dépistage prénatal leur a été présentée comme un acte décidé de plein gré, mais la moitié des répondantes ont dit avoir accepté de participer en pensant qu'il s'agissait d'un examen de routine. Seulement le quart des femmes ont déclaré avoir participé activement à la décision de procéder au dépistage. Les réponses des femmes montrent l'importance des informations communiquées. *Commentaires* : le questionnaire n'est pas disponible.
Gekas *et al.*, 1999 France	Évaluer la participation, le degré de satisfaction ainsi que les connaissances sur le dépistage sérique et ses conséquences.	Questionnaire envoyé par la poste, 24 questions à choix multiples, administré aux femmes soumises à un dépistage ayant indiqué un risque élevé. Taux de réponse : 39,7 % (200/504).	*Résultats* : 42,5 % des femmes ont indiqué que le dépistage a été recommandé par les professionnels, 41,5 % ont dit que le dépistage leur a été imposé, et 16 % ont été soumises à un dépistage sans leur consentement; 58 % des patientes pensent que le dépistage est un examen obligatoire faisant partie du suivi de la grossesse. *Commentaires* : Les questions sur les connaissances des femmes ont été sélectionnées à partir de l'expérience du service de conseil génétique et d'interruption de la grossesse. Le questionnaire n'a pas été validé et le degré de compréhension avant l'enquête n'a pas été évalué.

Tableau B.4 (suite)

Description des études ayant évalué l'expérience des femmes lors du dépistage prénatal

Étude	Objectif	Méthode	Résultats et commentaires
Moyer *et al.*, 1999 États-Unis	Évaluer les facteurs déterminants de la décision de participer au dépistage et au diagnostic prénatals.	Groupes de discussion et questionnaire quantitatif administré ensuite à 75 participantes.	*Résultats* : la période d'attente est longue et stressante; inquiétudes par rapport aux faux positifs; l'information sur le risque des interventions n'est pas présentée de façon précise; manque d'informations sur le syndrome de Down et sur la vie avec une personne atteinte; le conseil génétique porte davantage sur l'aspect médical que sur la réalité sociale, etc. *Commentaires* : le questionnaire n'est pas présenté.
Al-Jader *et al.*, 2000 Royaume-Uni	Examiner si les femmes prennent une décision éclairée basée sur la compréhension du dépistage et explorer les attitudes à l'égard du dépistage.	Entrevues semi-structurées, avec questionnaires. Population : 101 femmes de moins de 35 ans, enceintes de 20 semaines. Échantillon : 34 femmes.	*Résultats* : 9/23 femmes ont eu assez de temps pour prendre la décision de participer au dépistage. Parmi celles qui n'ont pas eu assez de temps, la majorité ont répondu que le temps était satisfaisant puisque de toute façon elles auraient été soumises au dépistage. Plusieurs femmes ont considéré que les informations sur le risque transmises par les professionnels étaient trop techniques. La plupart des femmes ont eu l'impression que le test est présenté comme un test de routine et peu d'entre elles considèrent avoir pu exercer un choix. *Commentaires* : le questionnaire n'est pas présenté.
Carroll *et al.*, 2000 Canada	Explorer les idées, les opinions, les sentiments et les expériences des femmes concernant le dépistage prénatal.	Méthodologie qualitative de groupes de discussion. Six groupes composés de femmes vivant dans diverses collectivités, qui avaient récemment accouché.	Les femmes aspirent à faire un choix éclairé, elles souhaitent avoir des informations le plus tôt possible et qu'elles soient les plus complètes possible. Elles veulent prendre une décision basée sur une information sans préjugés, complète et personnalisée.
Hall *et al.*, 2000 Royaume-Uni	Évaluer les conséquences psychologiques d'un résultat FN chez les parents d'enfants du syndrome de Down.	Étude rétrospective. Comparaison entre un groupe de parents ayant reçu un résultat FN et un groupe de parents à qui le dépistage n'a pas été proposé ou qui l'ont refusé. Entrevues semi-structurées. Échelles de mesure utilisées : STAI (*Spielberger state-trait anxiety inventory*); *Center for Epidemiologic Studies depression scale*; *Abidin parenting stress index*; échelle de Judson (attitude envers les enfants handicapés); question sur le blâme envers les autres.	*Résultats* : indépendamment du recours au dépistage ou de son résultat, les parents s'adaptent bien après la naissance d'un enfant atteint du syndrome de Down. Les mères qui ont reçu un résultat FN éprouvent plus de stress parental et adoptent plus d'attitudes négatives envers leur enfant que celles qui ont refusé le dépistage. Le blâme envers les autres est plus marqué chez les parents qui ont reçu un résultat FN. *Commentaires* : échelles connues et validées.

Tableau B.4 (suite)

Description des études ayant évalué l'expérience des femmes lors du dépistage prénatal

Étude	Objectif	Méthode	Résultats et commentaires
Mulvey *et al.*, 2000 Australie	Explorer les préférences des femmes pour le dépistage au premier ou au deuxième trimestre.	Entrevues avec questionnaire structuré, deux sections (12 questions sur les connaissances des femmes sur le syndrome de Down et sur le dépistage et le diagnostic prénatals; 7 questions sur les préférences entre le dépistage au premier plutôt qu'au deuxième trimestre).	*Résultats* : La majorité des femmes ont peu de connaissances sur le syndrome de Down et sur le dépistage et le diagnostic prénatals. À taux égal de détection, la majorité des femmes (74/100) préfèrent la mesure de la clarté nucale au dosage des marqueurs sériques au deuxième trimestre. 69/74 femmes optent toujours pour l'échographie au premier trimestre, même face à la possibilité d'un avortement spontané de tous les fœtus détectés avant le deuxième trimestre.
Rausch *et al.*, 2000 États-Unis	Déterminer si le taux de participation des femmes au dépistage est moindre lorsqu'elles ont reçu comme résultat du dépistage un risque élevé de syndrome de Down ou de malformations ouvertes du tube neural lors d'une grossesse précédente.	Informations sur les grossesses et le dépistage obtenues à partir du laboratoire et des bases de données. Deux groupes : 108 femmes ayant reçu un résultat de dépistage indiquant un risque élevé et 108 considérées comme étant à bas risque lors d'une grossesse précédente.	*Résultats* : un résultat indiquant un risque élevé lors d'une grossesse précédente réduit la participation au dépistage lors d'une grossesse ultérieure de 64 %. Le degré de risque n'a pas d'influence sur la participation au dépistage.
Weinans *et al.*, 2000 Pays-Bas	Évaluer l'expérience des femmes concernant le dépistage prénatal du syndrome de Down.	Questionnaire auto-administré. Groupe A (n = 99) : femmes de 36 ans et plus, entre la 20e et la 36e semaine de grossesse. Groupe B (n = 69) : femmes de moins de 36 ans qui ont reçu un résultat de dépistage indiquant un risque élevé, et qui ont ensuite subi une amniocentèse. Taux de réponse : 82 % et 91 %, respectivement.	*Résultats* : Si le dépistage sérique n'avait pas été disponible, la moitié des femmes auraient accepté l'amniocentèse, les autres l'auraient refusée; 82 % des répondantes du groupe A ont dit que le dépistage sérique les a aidées à prendre une meilleure décision concernant leur participation à l'amniocentèse. Presque toutes les femmes de ce groupe ont répondu qu'elles participeront à nouveau au dépistage sérique lors d'une prochaine grossesse. La majorité des répondantes (82 %) préféreraient un dépistage au premier trimestre. Dans le groupe B, presque toutes les femmes (92 %) ont connu des moments d'anxiété après avoir reçu un résultat indiquant un risque élevé. Un peu moins de la moitié des répondantes (41 %) ont trouvé difficile la décision de participer à l'amniocentèse, et 13 % ont continué d'éprouver de l'anxiété malgré un caryotype normal. Moins de 20 % des femmes ont répondu qu'elles ne participeraient pas au dépistage lors d'une grossesse ultérieure. *Commentaires* : le questionnaire n'est pas publié, aucune information sur sa validation.

Tableau B.4 (suite)
Description des études ayant évalué l'expérience des femmes lors du dépistage prénatal

Étude	Objectif	Méthode	Résultats et commentaires
Seror *et al.*, 2001 France	Évaluer les pratiques de prescription et de remise du résultat, et l'opinion des femmes quant aux informations reçues et à la décision qu'elles envisagent de prendre.	Questionnaire auto-administré (la femme reçoit le questionnaire au labo, elle le renvoie par la poste). Taux de réponse : 39 % (1 490/3 825).	*Résultats :* 61 % des femmes sont satisfaites de la clarté et de la quantité des informations reçues, 58 % estiment que ces informations leur ont été utiles pour la prise de décision, et 54 % sont satisfaites des explications concernant le résultat. *Commentaires :* questionnaire obtenu auprès des auteurs, validation effectuée par un autre organisme, résultats non disponibles.
De Vigan *et al.*, 2002 France	Évaluer l'accessibilité au dépistage et les connaissances des femmes.	Questionnaire administré par entrevue immédiatement après l'accouchement. Taux de réponse : 92 % (734/795).	*Résultats :* les connaissances des femmes sur le dépistage sont fragmentaires, et moins bonnes sur la mesure de la clarté nucale que sur les marqueurs sériques. Les informations sur l'interprétation et sur les conséquences d'un résultat anormal n'ont pas été données ou n'ont pas été comprises dans tous les cas. Les femmes qui ont eu une amniocentèse n'ont pas été informées des risques inhérents dans tous les cas. *Commentaires :* questionnaire non disponible, aucune information sur la validation.

RÉFÉRENCES

Acacio GL, Barini R, Pinto Junior W, Ximenes RL, Pettersen H, Faria M. Nuchal translucency: an ultrasound marker for fetal chromosomal abnormalities. Sao Paulo Med J 2001; 119(1):19-23.

ACOG Committee Opinion. First-trimester screening for fetal anomalies with nuchal translucency. American College of Obstetricians and Gynecologists, octobre 1999;94(4). Opinion n° 223, p.1-2.

Adam BW, Alexander JR, Smith SJ, Chace DH, Loeber JG, Elvers LH, Hannon WH. Recoveries of phenylalanine from two sets of dried-blood-spot reference materials: Prediction from hematocrit, spot volume, and paper matrix. Clin Chem 2000; 46(1):126-8.

Adekunle O, Gopee A, El-Sayed M, Thilaganathan B. Increased first trimester nuchal translucency: pregnancy and infant outcomes after routine screening for Down's syndrome in an unselected antenatal population. Br J Radiol 1999; 72(857):457-60.

Alfirevic Z. Early amniocentesis versus transabdominal chorion villus sampling for prenatal diagnosis (Cochrane Review). Dans: *The Cochrane Library*, n° 3, 2002. Oxford: Update Software.

Alfirevic Z, Gosden CM, Neilson JP. Chorion villus sampling versus amniocentesis for prenatal diagnosis. (Cochrane Review). Dans: *The Cochrane Library*, n° 3, 2002. Oxford: Update Software.

Al-Jader LN, Parry-Langdon N, Smith W. Survey of attitudes of pregnant women towards Down syndrome screening. Prenat Diagn 2000;20(1):23-9.

Al-Mufti R, Hambley H, Farzaneh F, Nicolaides KH. Investigation of maternal blood enriched for fetal cells: Role in screening and diagnosis of fetal trisomies. Am J Med Genet 1999;85(1):66-75.

Alton ME. First and 2nd trimester evaluation of the risk of aneuploidy. Disponible à: http://clinicaltrials.gov/ct/gui/c/a1b/screen (page mise à jour et consultée le 13 mars 2001).

Annas GJ. Ethical aspects of non-invasive prenatal diagnosis: medical, market, or regulatory model? Early Hum Dev 1996;47 (Suppl.): S5-S11.

Bahado-Singh R, Oz AU, Flores D, Cermik D, Acuna E, Mahoney MJ, Cole L. Nuchal thickness, urine β-core fragment level, and maternal age for Down syndrome screening. Am J Obstet Gynecol 1999a;180:491-5.

Bahado-Singh R, Oz AU, Kovanci R, Cermik D, Copel J, Mahoney MJ, Cole L. A high sensitivity alternative to "routine" genetic amniocentesis: multiple urinary analytes, nuchal thickness, and age. Am J Obstet Gynecol 1999b;180:169-73.

Bahado-Singh R, Oz AU, Kovanci R, Cermik D, Flores D, Copel J, Mahoney M, Cole L. New triple screen test for Down syndrome: combined urine analytes and serum AFP. J Matern Fetal Med 1998;7(3):111-4.

Bahado-Singh R, Oz AU, Rinne K, Hunter D, Cole L, Mahoney M, Baumgarten A. Elevated maternal urine level of β-core fragment chorionic gonadotropin versus serum triple test in the second-trimester detection of Down syndrome. Am J Obstet Gynecol 1999c; 181:929-33.

Benattar C, Audibert F, Taieb J, Ville Y, Roberto A, Lindenbaum A, Frydman R. Efficiency of ultrasound and biochemical markers for Down's syndrome risk screening. A prospective study. Fetal Diagn Ther 1999;14(2):112-7.

Berger A. Science commentary: What is fetal nuchal translucency? BMJ 1999;318:85.

Berry E, Aitken DA, Corssley JA, Macri JN, Connor JM. Screening for Down's syndrome: changes in marker levels and detection rates between first and second trimesters. Br J Obstet Gynaecol 1997;104(7):811-7.

Bewley S, Roberts L J, Mackinson AM, Rhodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency: Problems with screening the general population 2. Br J Obstet Gynaecol 1995; 102: 386-8.

Biagiotti R, Brizzi L, Periti E, d'Agata A, Vanzi E, Cariati E. First trimester screening for Down's syndrome using maternal serum PAPP-A and free beta-hCG in combination with fetal nuchal translucency thickness. Br J Obstet Gynaecol 1998;105(8):917-20.

Bianchi D. Fetal cells in the maternal circulation: feasibility for prenatal diagnosis. Br J Haematol 1999;105:574-83.

Bianchi D. Fetal cells in the mother: from genetic diagnosis to diseases associated with fetal cell microchimerism. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000;92(1):103-8.

Bilardo CM, Pajkrt E, de Graaf I, Mol BW, Bleker OP. Outcome of fetuses with enlarged nuchal translucency and normal karyotype. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 11:401-6.

Brady AF, Pandya PP, Yuksel B, Greenough A, Patton MA, Nicolaides KH. Outcome of chromosomally normal livebirths with increased fetal nuchal translucency at 10-14 weeks' gestation. J Med Genet 1998;35:222-4.

Braithwaite JM, Economides DL. The measurement of nuchal translucency with transabdominal and transvaginal sonography – success rates, repeatability and levels of agreement. Br J Radiol 1995; 68(811) : 720-3.

Brambati B, Cislaghi C, Tului L, Alberti E, Amidani M, Colombo U, Zuliani G. First-trimester Down's syndrome screening using nuchal translucency: a prospective study in patients undergoing chorionic villus sampling. Ultrasound Obstet Gynecol 1995; 5 : 9-14.

Brambati B, Tului L, Bonacchi I, Shrimanker K, Suzuki Y, Grudzinskas JG. Serum PAPP-A and free beta-hCG are first-trimester screening markers for Down syndrome. Prenat Diagn 1994; 14(11) : 1043-7.

Bricker L, Garcia J, Henderson J, Mugford M, Neilson J, Roberts T, Martin M-A. Ultrasound screening in pregnancy: a systematic review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness and women's views. Health Technol Assess 2000; 4(16).

Brizot ML, Snijders RJ, Butler J, Bersinger NA, Nicolaides KH. Maternal serum hCG and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in the first trimester of pregnancy. Br J Obstet Gynecol 1995; 102 : 127-32.

Brizot ML, Carvalho MHB, Liao AW, Reis NS, Armbruster-Moraes E, Zugaib M. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency in a Brazilian population. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 18 : 652-5.

Canadian Down Syndrome Society. Position statement on prenatal genetic testing. Mise à jour et approuvée en mai 1999. Disponible à : http://www.cdss.ca/positionstmt.html (page consultée le 6 novembre 2000).

Canadian Early and Mid-Trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. Lancet 1998; 351 : 242-7.

Canick JA, Kellner LH. First trimester screening for aneuploidy: serum biochemical markers. Semin Perinatol 1999; 23(5) : 359-68.

Canick JA, Kellner LH, Cole LA, Cuckle HS. Urinary analyte screening: a noninvasive detection method for Down syndrome? Molecular Medicine Today 1999; 5(2) : 68-73.

Carroll JC, Brown JB, Reid AJ, Pugh P. Women's experience of maternal serum screening. Can Fam Physician 2000; 46 : 614-20.

Casals E, Fortuny A, Grudzinskas JG, Suzuki Y, Teisner B, Comas C, Sanllehy C, Ojuel J, Borrell A, Soler A, Ballesta AM. First-trimester biochemical screening for Down syndrome with the use of PAPP-A, AFP, and beta-hCG. Prenat Diagn 1996; 16(5): 405-10.

Cha'Ban FK, Van Splunder P, Los FJ, Wladimiroff JW. Fetal outcome in nuchal translucency with emphasis on normal fetal karyotype. Prenat Diagn 1996;16:537-41.

Chung BL, Kim HJ, Lee KH. The application of three-dimensional ultrasound to nuchal translucency measurement in early pregnancy (10-14 weeks): a preliminary study. Ultrasound Obstet Gynecol février 2000;15(2):122-5.

Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. Lancet 2001;358:1665-7.

Cole LA, Rinne KM, Mahajan SM, Oz UA, Shahabi S, Mahoney M, Bahado-Singh R. Urinary screening tests for fetal Down syndrome: I. Fresh β-core fragment. Prenat Diagn 1999a; 19(4): 340-50.

Cole LA, Shahabi S, Oz UA, Rinne KM, Omrani A, Bahado-Singh R, Mahoney M. Urinary screening tests for fetal Down syndrome: II. Hyperglycosylated hCG. Prenat Diagn 1999b; 19(4): 351-9.

Comas C, Martinez JM, Ojuel J, et al. First trimester nuchal edema as a marker of aneuploidy. Ultrasound Obstet Gynecol 1995; 5: 26-9.

Commission Royale sur les nouvelles techniques de reproduction. Un virage à prendre en douceur. Rapport final de la Commission Royale sur les nouvelles techniques de reproduction, volume 2, chap. 26. Ottawa (Canada), 1993.

Comité de génétique de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC). Opinion de comité. Dépistage génétique prénatal pour le syndrome de Down et les anomalies du tube neural au moyen du dosage des marqueurs sériques maternels. J Soc Obstet Gynaecol Can 1999; 21(9): 892-7.

Comité du diagnostic prénatal du Collège canadien des généticiens médicaux (CCGM) et Comité de génétique de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC). Lignes directrices canadiennes sur le diagnostic prénatal. Indications génétiques pour un diagnostic prénatal. J Soc Obstet Gynaecol Can 2001; 23(6): 532-9.

Conseil d'évaluation des technologies de la santé. Les enjeux du dépistage et du diagnostic prénatals du syndrome de Down. (CETS 99-4 RF). Montréal: CETS, 1999, xviii-92 p.

Cuckle H. Fetal nuchal translucency test for Down's syndrome. Lancet 1997; 350 : 1629-30.

Cuckle H. Integrating antenatal Down's syndrome screening. Curr Opin Obstet Gynecol 2001; 13(2) : 175-81.

Cuckle HS, Canick JA, Kellner LH, on behalf of The Collaborative Study Group. Collaborative study of maternal urine β-core human chorionic gonadotrophin screening for Down syndrome. Prenat Diagn 1999; 19(10) : 911-7.

Cuckle HS, van Lith JMM. Appropriate biochemical parameters in first-trimester screening for Down syndrome. Prenat Diagn 1999; 19 : 505-12.

Cuckle HS, Wald NJ. Screening for Down's syndrome. Dans : Lilford RJ, rédacteur. Prenatal diagnosis and prognosis. Londres : Butterworths, 1990; p. 67-92.

De Biasio P, Canini S, Prefumo F, Famularo L, Venturini PL. Extent of correlation between first and second trimester markers for Down's syndrome screening. J Med Screen 2000; 7 : 163.

De Biasio P, Siccardi M, Volpe G, Famularo L, Santi F, Canini S. First-trimester screening for Down syndrome using nuchal translucency measurement with free beta-hCG and PAPP-A between 10 and 13 weeks of pregnancy — the combined test. Prenat Diagn 1999; 19(4) : 360-3.

De Graaf IM, Cuckle HS, Pajkrt E, Leschot NJ, Bleker OP, van Lith JM. Co-variables in first trimester maternal serum screening. Prenat Diagn 2000; 20(3) : 186-9.

De Graaf IM, Pajkrt E, Bilardo CM, Leschot NJ, Cuckle HS, van Lith JM. Early pregnancy screening for fetal aneuploidy with serum markers and nuchal translucency. Prenat Diagn 1999; 19(5) : 458-62.

De Vigan C, Vodovar V, Vérité V, Dehé S, Goujard J. Current French practices for prenatal diagnosis of trisomy 21: a population-based study in Paris, 1992-97. Prenat Diagn 1999; 19(12) : 1113-8.

Désilets V, Massé J, Michaud JL. Dépistage prénatal du syndrome de Down. Rapport non publié du Comité ad hoc, présenté aux Associations des obstétriciens-gynécologues, des médecins biochimistes et des médecins généticiens du Québec. 11 juillet 2001.

Devine PC, Malone FD. First trimester screening for structural fetal abnormalities: nuchal translucency sonography. Semin Perinatol 1999; 23(5) : 382-92.

Dick PT. Periodic health examination, 1996 update: 1. Prenatal screening for and diagnosis of Down syndrome. CMAJ 1996; 154 : 465-79.

Dunstan FDJ, Nix ABJ. Screening for Down's syndrome : the effect of test date on the detection rate. Ann Clin Biochem 1998; 35 : 57-61.

Economides DL, Whitlow BJ, Kadir R, Lazanakis M, Verdin SM. First trimester sonographic detection of chromosomal abnormalities in an unselected population. Br J Obstet Grynecol 1998; 105 : 58-62

Elias S, Simpson JL. Amniocentesis. Dans : Simpson JL, Elias S, rédacteurs. Essentials of prenatal diagnosis. New York (NY) : Churchill Livingstone; 1993.

Faraut T, Cans C, Althuser M, Jouk PS. Utilisation conjointe de la clarté nucale, de l'âge gestationnel et de l'âge maternel pour l'estimation du risque de trisomie 21. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1999; 28(5) : 439-45.

Forest JC, Massé J, Moutquin JM. Screening for Down syndrome during the first trimester: a prospective study using free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. Clin Biochem 1997; 30 : 333-8.

Gasiorek-Wiens A, Tercanli S, Kozlowski P, Kossakiewicz A, Minderer S, Meyberg H, *et al.* Screening for trisomy 21 by fetal nuchal translucency and maternal age: a multicenter project in Germany, Austria and Switzerland. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 18 : 645-8.

Gekas J, Gondry J, Mazur S, Cesbron P, Thepot F. Informed consent to serum screening for Down syndrome : are women given adequate information ? Prenat Diagn 1999; 19(1) : 1-7.

Goldberg JD, Norton ME. Genetics and prenatal diagnosis. Dans : Callen PW, rédacteur. Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology. Chap. 2. 4e édition. Philadelphie : W.B. Saunders, 2000.

Gosden C. Cell culture. Dans : Brock DJH, Rodeck CH, Ferguson-Smith MA, rédacteurs. Prenatal screening and diagnosis, chap. 7. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1992.

Haak MC, Bartelings MM, Gittenberger-De Groot AC, Van Vugt MG. Cardiac malformations in first-trimester fetuses with increased nuchal translucency: ultrasound diagnosis and postmortem morphology. Ultrasound Obstet Gynecol 2002; 20 : 14-21.

Hackshaw AK, Wald NJ. Assessment of the value of reporting partial screening results in prenatal screening for Down syndrome. Prenat Diagn 2001a; 21 : 737-40.

Hackshaw AK, Wald NJ. Inaccurate estimation of risk in second trimester serum screening for Down syndrome among women who have already had first trimester screening. Prenat Diagn 2001b; 21 : 741-6.

Haddow JE. Antenatal screening for Down's syndrome: where are we and where next? The Lancet 1998; 352 : 336-7.

Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE. Prenatal ultrasound screening and perinatal outcome (lettre). New Engl J Med 1994; 330 : 571.

Haddow JE, Palomaki GE. Down's syndrome screening. Lancet 1996; 347 : 1625.

Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Williams J, Miller WA, Johnson A. Screening of maternal serum for fetal Down's syndrome in the first trimester. N Engl J Med 1998; 338 : 955-61.

Hafner E, Schuchter K, Philipp K. Screening for chromosomal abnormalities in an unselected population by fetal nuchal translucency. Ultrasound Obstet Gynecol 1995, 6(6) : 330-3.

Hafner E, Schuchter K, Liebhart E, Philipp K. Results of routine fetal nuchal translucency measurement at weeks 10-13 in 4233 unselected pregnant women. Prenat Diagn 1998; 18(1) : 29-34.

Hall S, Bobrow M, Marteau T. Psychological consequences for parents of false negative results on prenatal screening for Down syndrome: retrospective interview study. BMJ 2000; 320 : 407-12.

Hemminki E, Toiviainen H, Santalahti P. Views of Finnish doctors on fetal screening. Br J Obstet Gynaecol 2000; 107(5) : 656-62.

Herman A, Weinraub Z, Dreazen E, Arieli S, Rozansky S, Bukovsky I, Maymon R. Combined first trimester nuchal translucency and second trimester biochemical screening tests among normal pregnancies. Prenat Diagn 2000; 20(10) : 781-4.

Hsu J, Spencer K, Aitken DA, Crossley J, Choi T, Ozaki M, Tazawa H. Urinary free beta hCG, beta core fragment and total oestriol as markers of Down Syndrome in the second trimester of pregnancy. Prenat Diagn 1999; 19(2) : 146-58.

Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. BMJ 1999; 318 : 81-5.

Jauniaux E, Pahal GS, Rodeck CH. What invasive procedure to use in early pregnancy? Baillière's Clinical Obstet Gynaecol 2000; 14(4) : 651-62.

Jenicek M. Identifying cases of disease. Clinimetrics and diagnosis. Dans : Jenicek M. Epidemiology: the logic of modern medicine. Montréal: Éditions Épimed International, 1995. p. 79-118.

Josefsson A, Molander E, Selbing A. Nuchal translucency as a screening test for chromosomal abnormalities in a routine first trimester ultrasound examination. Acta Obstet Gynecol Scand 1998; 77(5) : 497-9.

Kornman LH, Morssink LP, Beekhuis JR, De Wolf BTHM, Heringa MP, Mantingh A. Nuchal translucency cannot be used as a screening test for chromosomal abnormalities in the first trimester of pregnancy in a routine ultrasound practice. Prenat Diagn 1996; 16 : 797-805.

Kornman LH, Wortelboer MJM, Beekhuis JR, Morssink LP, Mantingh A. Women's opinions and the implications of first- versus second trimester screening for fetal Down's syndrome. Prenat Diagn 1997; 17(11) : 1011-8.

Krabchi K, Gros-Louis F, Yan J, Bronsard M, Massé J, Forest J-C, et al. Quantification of all fetal nucleated cells in maternal blood between the 18th and 22nd weeks of pregnancy using molecular cytogenetic techniques. Clin Genet 2001; 60 : 145-50.

Krantz DA, Hallahan TW, Orlandi F, Buchanan P, Larsen JW, Macri JN. First-trimester Down syndrome screening using dried blood biochemistry and nuchal translucency. Obstet Gynecol 2000; 96(2) : 207-13.

Krantz DA, Larsen JW, Buchanan PD, Macri JN. First-trimester Down syndrome screening: free β-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. Am J Obstet Gynecol 1996; 174(2) : 612-6.

Kuliev A, Jackson L, Froster U, Brambati B, Simpson JL, Verlinsky Y, et al. Chorionic villus sampling safety. Report of World Health Organization/EURO meeting in association with the Seventh International Conference on Early Prenatal Diagnosis of Genetic Diseases, Tel-Aviv, Israël, 21 mai 1994. Am J Obstet Gynecol 1996; 174 : 807-11.

Kurjack A, Kupesic S, Ivancic-Kosuta M. Three-dimensional transvaginal ultrasound improves measurement of nuchal translucency. J Perinat Med 1999; 27 : 97-102.

Mahieu-Caputo D, Senat MV, Romana S, Houfflin-Debarge V, Gosset P, Audibert F, et al. Quoi de neuf en médecine fœtale ? Arch Pédiatr 2002; 9 : 172-86.

Massé J, Summers A, Cherian G, Forest J-C. Transportation of maternal serum specimens for screening for chromosomal aneuploidies: effect of seasonal variations, distance, and freezing on the stability of the biological markers. Clin Biochem 2000; 33(4): 273-7.

Michailidis GD, Spencer K, Economides DL. The use of nuchal translucency measurement and second trimester biochemical markers in screening for Down's syndrome. Br J Obstet Gynaecol 2001; 108: 1047-52.

Milner J. Survol des critiques du diagnostic prénatal et de leur incidence sur les attitudes envers les personnes handicapées. Dans : Le diagnostic prénatal : aperçu de la question et des personnes en cause. Collection d'études de la Commission royale sur les nouvelles techniques de reproduction, volume 12, chap. 7. Ottawa (Canada) : 1993.

Moatti JP, Seror V, Le Galès C. L'évaluation du dépistage prénatal des anomalies chromosomiques : L'économie au secours de l'éthique ? Revue Prévenir 1992; 22 : 137-48.

Morris JK, Wald NJ, Watt HC. Fetal loss in Down syndrome pregnancies. Prenat Diagn 1999; 19(2): 142-5.

Moyer A, Brown B, Gates E, Daniels M, Brown HD, Kuppermann M. Decisions about prenatal testing for chromosomal disorders: perceptions of a diverse group of pregnant women. J Womens Health Gend Based Med 1999; 8(4): 521-31.

Mulvey S, Wallace EM. Women's knowledge of and attitudes to first and second trimester screening for Down's syndrome. Br J Obstet Gynaecol 2000; 107(10): 1302-5.

Murray TH. Assessing genetic technologies. Two ethical issues. Int J Technol Assess Health Care 1994; 10(4): 573-82.

Mutton D, Ide RG, Alberman E. Trends in prenatal screening for and diagnosis of Down's syndrome: England and Wales, 1989-97. BMJ 1998; 317: 922-3.

Nicolaides KH, Azar G, Byrne D et al. Fetal nuchal translucency: Ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. BMJ 1992; 304: 867-9.

Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJM. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1994; 101: 782-6.

Nicolaides KH, Cicero S, Liao AW. One-stop clinic for assessment of risk of chromosomal defects at 12 weeks of gestation. Prenat Neonat Med 2000; 5(3): 145-54.

Nicolaides KH, Heath V, Cicero S. Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks. Prenat Diagn 2002; 22 : 308-15.

Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders R, Johnson S. Down's syndrome in the UK. Lancet 1996; 347 : 906-7.

Noble PL, Abraha HD, Snijders RJM, Sherwood R, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomy 21 in the first trimester of pregnancy: maternal serum free β-hCG and fetal nuchal translucency thickness. Ultrasound Obstet Gynecol 1995; 6(6) : 390-5.

O'Broin SD, Kelleher BP, Gunter E. Evaluation of factors influencing precision in the analysis of samples taken from blood spots on filter paper. Clin Lab Haem 1995; 17 :185-8.

Orlandi F, Damiani G, Hallahan TW, Krantz DA, Macri JN. First-trimester screening for fetal aneuploidy: Biochemistry and nuchal translucency. Ultrasound Obstet Gynecol 1997; 10 : 381-6.

Pajkrt E, Bilardo CM, Van Lith JMM, Mol BWJ, Bleker OP. Nuchal translucency measurement in normal fetuses. Obstet Gynecol 1995; 86(6) : 994-7.

Pajkrt E, Mol BW, Bleker OP, Bilardo CM. Pregnancy outcome and nuchal translucency measurements in fetuses with a normal karyotype. Prenat Diagn 1999; 19(12) : 1104-8.

Pajkrt E, Mol BW, van Lith JM, Bleker OP, Bilardo CM. Screening for Down's syndrome by fetal nuchal translucency measurement in a high-risk population. Ultrasound Obstet Gynecol 1998a; 12(3) : 156-62.

Pajkrt E, van Lith JM, Mol BW, Bleker OP, Bilardo CM. Screening for Down's syndrome by fetal nuchal translucency measurement in a general obstetric population. Ultrasound Obstet Gynecol 1998b; 12(3) : 163-9.

Pandya PP, Altman DG, Brizot ML, Pettersen H, Nicolaides KH. Repeatability of measurement of fetal nuchal translucency thickness. Ultrasound Obstet Gynecol 1995a; 5 : 334-7.

Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SP, et al. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Br J Obstet Gynaecol 1995b; 102 : 957-62.

Parano E, Falcidia E, Grillo A, Takabayashi H, Trifiletti R, Pavone P. Fetal nucleated red blood cell counts in peripheral blood of mothers bearing Down syndrome fetus. Neuropediatrics 2001; 32 : 147-9.

Pertl B, Bianchi DW. Fetal DNA in maternal plasma: emerging clinical applications. Obstet Gynecol 2001; 98(3): 483-90.

Petticrew MP, Sowden AJ, Lister-Sharp D, Wright K. False-negative results in screening programmes: systematic review of impact and implications. Health Technol Assess 2000; 4(5): 31-3.

Prenatal Screening Programs in Ontario. North York General Hospital & The Credit Valley Hospital: Integrated Prenatal Screening. Disponible à: http://www.sickkids.on.ca/FetalCentre/PrenatalScreeningProgramsInOntario.asp. Dernière mise à jour: 7 mai 2001 (page consultée le 22 novembre 2001).

Rausch DN, Lambert-Messerlian GM, Canick JA. Participation in maternal serum screening for Down syndrome, neural tube defects, and trisomy 18 following screen-positive results in a previous pregnancy. WJM 2000; 173(3): 180-3.

Roberts LJ, Bewley S, Mackinson AM, Rhodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency: problems with screening the general population 1. Br J Obstet Gynaecol 1995; 102: 381-5.

Roberts T, Henderson J, Mugford M, Bricker L, Neilson J, Garcia J. Antenatal ultrasound screening for fetal abnormalities: a systematic review of studies of cost and cost effectiveness. Br J Obstet Gynaecol 2002; 109: 44-56.

Rozenberg P, Malagrida L, Cuckle H, Durand-Zaleski I, Nisand I, Audibert F, et al. Down's syndrome screening with nuchal translucency at 12(+0)-14(+0) weeks and maternal serum markers at 14(+1)-17(+0) weeks: a prospective study. Hum Reprod 2002; 17(4):1093-8 .

Rüegsegger A. Psychological aspects of ultrasound examinations during pregnancy. Résumé du rapport du Centre d'évaluation des choix technologiques auprès du Conseil suisse de la Science et de la Technologie, 2001. Disponible à: http://www.ta-swiss.ch (page consultée le 18 février 2002).

Santalahti P, Aro AR, Hemminki E, Helenius H, Ryynanen M. On what ground do women participate in prenatal screening? Prenat Diagn 1998a; 18(2): 153-65.

Santalathi P, Hemminki E, Latikka AM, Ryynänen M. Women's decision-making in prenatal screening. Soc Sci Med 1998b; 46(8): 1067-76

Savoldelli G, Binkert F, Achermann J, Schmid W. Ultrasound screening for chromosomal anomalies in the first trimester of pregnancy. Prenat Diagn 1993; 13: 513-8.

Schuchter K, Wald NJ, Hackshaw AK, Hafner E, Liebhardt E. The distribution of nuchal translucency at 10-13 weeks of pregnancy. Prenat Diagn 1997; (cité dans Wald NJ, George L, Smith D, Densem JW, Petterson K, on behalf of the International Prenatal Screening Research Group. Serum screening for Down's syndrome between 8 and 14 weeks of pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1996; 103 :407-12).

Schwarzler P, Carvalho JS, Senat MV, Masroor T, Campbell S, Ville Y. Screening for fetal aneuploidies and fetal cardiac abnormalities by nuchal translucency thickness measurement at 10-14 weeks of gestation as part of routine antenatal care in an unselected population. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106(10) : 1029-34.

Scott F, Wheeler D, Sinosich M, Boogert A, Anderson J, Edelman D. First trimester aneuploidy screening using nuchal translucency, free beta human chorionic gonadotrophin and maternal age. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1996; 36(4) : 381-4.

Senat M-V, De Keersmaecker B, Audibert F, Montcharmont G, Frydman R, Ville Y. Pregnancy outcome in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype. Prenat Diagn 2002; 22 : 345-9.

Senat M-V, Rozenberg P, Bernard J-P, Ville Y. Dépistage de la trisomie 21 : valeur de l'échographie et des marqueurs sériques, approche combinée. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2001; 30 : 11-27.

Seror V, Costet N, Aymé S. Participation in maternal marker screening for Down syndrome: contribution of the information delivered to the decision-making process. Community Genet 2001; 4 : 158-72.

Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, Deeks JJ, Goldberg JD. Second-Trimester Ultrasound to Detect Fetuses With Down Syndrome: A Meta-analysis. JAMA 2001; 285(8) : 1044-55.

Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH, for the Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. The Lancet 1998; 352 : 343-6.

Souka AP, Snijders RJM, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 11 : 391-400.

Spencer K. Between pregnancy biological variability of first trimester markers of Down syndrome: implications for screening in subsequent pregnancies. Prenat Diagn 2001; 21(6) : 445-7.

Spencer K, Aitken A, Crossley JA, McCaw G, Berry E, Anderson R, Connor JM, Macri JN. First trimester biochemical screening for trisomy 21: the role of free beta hCG, alpha fetoprotein and pregnancy associated plasma protein A. Ann Clin Biochem 1994; 31 : 447-54.

Spencer K, Berry E, Crossley JA, Aitken DA, Nicolaides KH. Is maternal serum total hCG a marker of trisomy 21 in the first trimester of pregnancy? Prenat Diagn 2000a; 20(4) : 311-7.

Spencer K, Liao AW, Ong CY, Geerts L, Nicolaides KH. Maternal serum levels of dimeric inhibin A in pregnancies affected by trisomy 21 in the first trimester. Prenat Diagn 2001; 21(6): 441-4.

Spencer K, Ong CY, Liao AW, Nicolaides KH. The influence of ethnic origin on first trimester biochemical markers of chromosomal abnormalities. Prenat Diagn 2000b; 20(6): 491-4.

Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free β-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. Ultrasound Obstet Gynecol 1999; 13(4) : 231-7.

Spencer K, Spencer CE, Power M, Moakes A, Nicolaides KH. One stop clinic for assessment of risk for fetal anomalies: a report of the first year of prospective screening for chromosomal anomalies in the first trimester. Br J Obstet Gynaecol 2000c; 107(10) : 1271-5.

Stewart TL, Malone FD. First trimester screening for aneuploidy: nuchal translucency sonography. Semin Perinatol 1999; 23(5) : 369-81.

Summers AM, Meier C, Lasis I, Wyatt PR. Integrated prenatal screening in Ontario: A logical next step. Résumé 2369. 50th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. Philadelphie, Pennsylvanie, 3-7 octobre 2000.

Szabo J, Gellen J, Szemere G. First-trimester ultrasound screening for fetal aneuploidies in women over 35 and under 35 years of age. Ultrasound Obstet Gynecol 1995; 5 : 161-3.

Tabor A, Madsen M, Obel EB, Bang J, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. Lancet 1986; i : 1287-93.

Taipale P, Hilesmaa V, Salonen R, Ylöstalo P. Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects. New Engl J Med 1997; 337 : 1654-8.

Theodoropoulos P, Lolis D, Papageorgiou C, Papaioannou S, Plachouras N, Makrydimas G. Evaluation of first-trimester screening by fetal nuchal translucency and maternal age. Prenat Diagn 1998; 18(2) : 133-7.

Thilaganathan B, Sairam S, Michailidis G, Wathen NC. First trimester nuchal translucency: effective routine screening for Down's syndrome. Br J Radiol 1999; 72 : 946-8.

Thilaganathan B, Slack A, Wathen NC. Effect of first-trimester nuchal translucency on second-trimester maternal serum biochemical screening for Down's syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol 1997; 10(4) : 261-4.

Tsukerman GL, Gusina NB, Cuckle HS. Maternal serum screening for Down syndrome in the first trimester: experience from Belarus. Prenat Diagn 1999; 19(6) : 499-504.

UK National Screening Commitee. Antenatal Screening Service for Down Syndrome in England : 2001. UK National Screening Committee Programmes Directorate 2002. Disponible à : http://www.nelh.nhs.uk/screening/dssp/downsurvey.pdf (page consultée le 22 novembre 2002).

United States Preventive Services Task Force. Screening for Down syndrome. Dans : United States Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services, Chapitre 41. 2e édition. Baltimore : Williams & Wilkins, 1996.

Van Lith JMM. Markers for Down's syndrome in early pregnancy. Early Human Development 1996; 47 Suppl : S105-9.

Wachtel SS, Shulman LP, Sammons D. Fetal cells in maternal blood. Clin Genet 2001; 59(2) : 74-9.

Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Kennard A, Smith D. Maternal serum screening for Down's syndrome: the effects of routine ultrasound scan determination of gestational age and adjustement for maternal weight. Br J Obstet Gynaecol 1992; 99 : 144-9.

Wald NJ, Densem JW, George L, Muttukrishna S, Knight PG. Prenatal screening for Down's syndrome using inhibin-A as a serum marker. Prenat Diagn 1996a; 16 : 143-53.

Wald NJ, George L, Smith D, Densem JW, Petterson K, on behalf of the International Prenatal Screening Research Group. Serum screening for Down's syndrome between 8 and 14 weeks of pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1996b; 103 : 407-12.

Wald NJ, Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome. Prenat Diagn 1997; 17 : 821-9.

Wald NJ, Kennard A, Hackshaw AK. First trimester serum screening for Down's syndrome. Prenat Diagn 1995; 15: 1227-40.

Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McGuire A. Antenatal screening for Down's syndrome. J Med Screening 1997; 4(4): 181-246.

Wald NJ, Smith D, Kennard A, Palomaki GE, Salonen R, Holzgreve W, et al. Biparietal diameter and crown-rump length in fetuses with Down's syndrome: implications for antenatal serum screening for Down's syndrome. Br J Obstet Gynaecol 1993; 100: 430-5.

Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimester. N Engl J Med 1999; 341(7): 461-7.

Weinanas MJ, Huijssoon AM, Tymstra T, Gerrits MC, Beekhuis JR, Mantingh A. How women deal with the results of serum screening for Down syndrome in the second trimester of pregnancy. Prenat Diagn 2000; 20(9): 705-8.

Wellesley D, Boyle T, Barber J, Howe DT. Retrospective audit of different antenatal screening policies for Down's syndrome in eight district general hospitals in one health region. BMJ 2002; 325: 15-9.

Wheeler DM, Sinosich MJ. Prenatal screening in the first trimester of pregnancy. Prenat Diagn 1998; 18(6): 537-43.

Whitlow BJ, Chatzipapas IK, Economides DL. The effect of fetal neck position on nuchal translucency measurement. Br J Obstet Gynecol 1998; 105(8): 872-6.

Whitlow BJ, Chatzipapas IK, Lazanakis ML, Kadir RA, Economides DL. The value of sonography in early pregnancy for the detection of fetal abnormalities in an unselected population. Br J Obstet Gynecol 1999; 106(9): 929-36.

Whitlow BJ, Economides DL. The optimal gestational age to examine fetal anatomy and mesure nuchal translucency in the first trimester. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 11: 258-61.

Wilson RD. Amniocentesis and chorionic villus sampling. Curr Opin in Obstet Gynecol 2000; 12: 81-6.

Zhong XY, Bürk MR, Troeger C, Jackson LR, Holzgreve W, Hahn S. Fetal DNA in maternal plasma is elevated in pregnancies with aneuploid fetuses. Prenat Diagn 2000; 20(10): 795-8.

Zimmermann R, Hucha A, Savoldelli G, Binkert F, Acherman J, Grudzinskas JG. Serum parameters and nuchal translucency in first trimester screening for fetal chromosomal abnormalities. Br J Obstet Gynecol 1996;103(10):1009-14.

Zoppi MA, Ibba RM, Floris M, Monni G. Fetal nuchal translucency screening in 12495 pregnancies in Sardinia. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 18: 649-51.

Zoppi MA, Ibba RM, Putzolu M, Floris M, Monni G. Assessment of risk for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks of gestation by nuchal translucency and maternal age in 5,210 fetuses at a single centre. Fetal Diagn Ther 2000; 15(3): 170-3

Dossier d'accompagnement

Le dépistage prénatal du syndrome de Down et d'autres aneuploïdies au premier trimestre de la grossesse

Liens pertinents

Association de parents d'enfants trisomiques du Montréal métropolitain

Les buts de cet organisme sont de regrouper, de soutenir et d'informer les parents de personnes atteintes de trisomie 21, ainsi que toutes personnes concernées; informer et sensibiliser la population ainsi que les intervenants provenant du monde scolaire, médical et social; de promouvoir l'intégration sociale et scolaire des jeunes ayant une trisomie 21 tout en favorisant l'échange entre les membres ainsi que le développement physique et intellectuel des jeunes atteints de trisomie 21.

633 est, rue Crémazie, 2e étage
Montréal (Québec), H2M 1L9
Téléphone : (514) 850-0666
Télécopieur : (514) 850-0660

Courriel : info@trisomie.qc.ca
Site Internet : www.cvm.qc.ca/jfmartin/trisomie/index.html

Association du syndrome de Down de l'Estrie

L'Association du syndrome de Down de l'Estrie est un organisme à but non lucratif venant en aide aux parents vivant avec des personnes atteintes de trisomie 21.

836, rue St-Charles
Sherbrooke, Qc J1H 4Z2
Téléphone : (sans frais) 1 877 569-8112
Télécopieur : (819) 569-5144

Courriel : asde_t21@hotmail.com
Site Internet : http://pages.infinit.net/trisomie/

Société canadienne du syndrome de Down

La Société canadienne du syndrome de Down est une organisation nationale ayant pour mission d'améliorer la qualité de vie de toutes les personnes atteintes du syndrome de Down par la promotion et la défense de leurs droits, l'éducation et l'information. (Site en anglais seulement)

811 - 14 Street N.W.
Calgary, Alberta, Canada T2N 2A4
Téléphone : (sans frais) 1 800 883-5608
Télécopieur : (403) 270-8291

Courriel : dsinfo@cdss.ca
Site Internet : www.cdss.ca

Association de Montréal pour la déficience intellectuelle

L'Association de Montréal pour la déficience intellectuelle (AMDI) a pour mission de tout mettre en oeuvre pour permettre à chaque personne de prendre sa place dans la société.

633, boul. Crémazie est, bureau 100
Montréal (Québec),H2M 1L9
Téléphone : (514) 381-2307
Télécopieur : (514) 381-0454

Courriel : amdi@delegation.ca
Site Internet : http://www.delegation.ca/amdi/

Liens pertinents (suite)

Association des obstétriciens et gynécologues du Québec (AOGQ)
Cette association regroupe tous les médecins détenant un certificat de spécialiste en obstétrique, en gynécologie et en obstétrique-gynécologie du Collège des médecins du Québec. Elle fut officiellement fondée en 1966 à la suite de la fusion de plusieurs groupements d'obstétriciens et de gynécologues du Québec.

2, Complexe Desjardins
Bureau 3000, P.O. Box 216
Succursale Desjardins
Montréal (Québec), H5B 1G8
Téléphone : (514) 849-4969
Télécopieur : (514) 849-5011

Courriel : info@gynecoquebec.com
Site Internet : http://www.gynecoquebec.com

Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (COGC)
La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada a pour mandat de promouvoir la santé optimale des femmes par le leadership, la collaboration, la formation, la recherche et la défense de l'intérêt des femmes dans l'exercice de la profession.

780, Promenade Echo
Ottawa (Ontario), K1S 5R7
Téléphone : 1 800 561-2416
Télécopieur : (613) 730-4314

Courriel : helpdesk@sogc.com
Site Internet : http://sogc.medical.org

Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO)
La Fédération Internationale de Gynécologie et d'obstétrique (FIGO) est la seule organisation internationale regroupant des obstétriciens et des gynécologues. FIGO a pour mission de promouvoir le bien-être des femmes et de rehausser les normes la pratique en obstétrique et en gynécologie. (Site en anglais seulement)

70 Wimpole Street
London W1G 8AX
Royaume-Uni
Téléphone : +44 20 7224 3270
Télécopieur : +44 20 7935 0736

Courriel : figo@figo.org
Site Internet : http://www.figo.org

Dossier d'accompagnement

Le dépistage prénatal du syndrome de Down et d'autres aneuploïdies au premier trimestre de la grossesse

Notes biographiques

Renaldo N. Battista, M.D., M.P.H., Sc. D., FRCP (C)
Président-directeur général, AETMIS

Le Dr Renaldo N. Battista est président-directeur général de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) et professeur titulaire au département d'épidémiologie et de biostatistique ainsi qu'au département de médecine de la Faculté de médecine de l'Université McGill. Expert reconnu sur la scène internationale, Dr Battista a notamment siégé au Conseil scientifique de l'Agence nationale pour le développement de l'évaluation (ANDEM, Paris), au Conseil d'administration de l'Office Canadien de Coordination de l'Évaluation des Technologies de la Santé (OCCETS, Ottawa), au Conseil scientifique de l'Agence Catalane pour l'Évaluation des Technologies de la Santé (CAHTA, Barcelone) en plus de présider l'*International Society of Technology Assessment in Health Care* (ISTAHC, Montréal) pendant deux ans. Depuis 2001, il est membre du Conseil consultatif de l'Institut des services et des politiques de la santé des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC).

Véronique Déry, M.D., M. Sc. (nutrition humaine)
Directrice scientifique, AETMIS

Médecin spécialiste en santé publique, Véronique Déry a œuvré en milieu hospitalier à Laval et à Pointe-Claire ainsi qu'en industrie à titre de directrice des affaires scientifiques et professionnelles chez Glaxo Canada de 1992 à 1994. Nommée médecin-conseil à la Direction de la santé publique de Montréal-Centre, elle s'est jointe à l'équipe de l'Institut national de santé publique en 1999 avec d'être nommée directrice scientifique de l'AETMIS en mars 2002. Dr Déry est également médecin consultant au Centre pédiatrique de Laval et poursuit, depuis 1988, une carrière académique à l'Université de Montréal où elle est professeur adjoint de clinique au Département de médecine sociale et préventive. Lauréate en octobre 2000 du *Cœur Québec Or* de la Fondation des maladies du cœur du Québec pour sa contribution à l'avancement du domaine de la prévention des maladies cardiovasculaires, Dr Déry a reçu, en juin 2001, le Prix du meilleur professeur du Département de médecine sociale et préventive de la Faculté de médecine de l'Université de Montréal.

Alicia Framarin, M.D., M. Sc. (administration de la santé)
Chercheure consultante, AETMIS

Le Dr Alicia Framarin est chercheure consultante pour l'AETMIS depuis 1996. Diplômée en médecine de l'Université de Buenos Aires en Argentine, elle est titulaire d'une maîtrise en administration des services de santé de l'Université de Montréal. Elle est chercheure associée au Centre de recherche clinique du CHUS et elle a agi pendant quatre ans à titre de conseillère aux programmes OPTIMAH de l'Association des hôpitaux du Québec, axés sur la révision des pratiques médicales. Elle est consultante pour l'Unité de santé internationale de l'Université de Montréal depuis 2000 et collabore depuis 1998 avec l'Organisation panaméricaine de la santé dans le cadre des cours de formation pour gestionnaires et professionnels de la santé chargés de l'évaluation des technologies de la santé en Amérique latine.

Dossier d'accompagnement

Le dépistage prénatal du syndrome de Down et d'autres aneuploïdies au premier trimestre de la grossesse

AETMIS en bref

L'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) a été constituée par décret du gouvernement du Québec le 28 juin 2000. L'organisme remplace l'ancien Conseil d'évaluation des technologies de la santé. L'AETMIS a comme mission de conseiller et d'appuyer le ministre de la Santé et des Services sociaux ainsi que les décideurs du système de santé québécois en matière d'évaluation des services et des technologies de la santé.

Pour ce faire, l'AETMIS émet des avis basés sur des rapports scientifiques évaluant l'introduction, la diffusion et l'utilisation des technologies de la santé, incluant les aides techniques pour personnes handicapées, ainsi que les modes de dispensation et d'organisation des services. Les évaluations tiennent compte de multiples facteurs dont l'efficacité, la sécurité et l'efficience ainsi que les impacts éthiques, sociaux, organisationnels et économiques. L'éventail des sujets évalués est vaste allant des équipements et des technologies jusqu'à l'organisation des soins de santé.

L'AETMIS est dirigée par un Conseil, présidé par le président-directeur général, le Dr Renaldo Battista et regroupant une quinzaine de membres experts nommés par le Conseil des ministres du gouvernement québécois. L'Agence compte également un Comité d'orientation, où sont représentés les principaux organismes du secteur de la santé au Québec. Une autre des forces de l'organisme réside dans la diversité et la complémentarité de la trentaine de chercheurs et de professionnels qui constituent son équipe et dont l'expertise couvre un large éventail de disciplines, dont l'administration de la santé, la bioéthique, la biologie moléculaire, les biotechnologies, le droit, l'économie de la santé, l'épidémiologie, l'évaluation de programme, la génétique, l'immunologie, la médecine, la pédiatrie, la pharmacie et la santé publique.

En plus de produire et de diffuser ses avis, l'AETMIS est engagée dans la promotion de la culture de l'évaluation comme aide à la prise de décision. Grâce à un réseau bien établi de contacts sur les scènes nationale et internationale, l'AETMIS participe à de nombreux forums scientifiques en plus d'être un site d'accueil et de formation d'étudiants de deuxième cycle. Pour en savoir plus sur l'AETMIS et sur les travaux en cours ou déjà publiés, vous pouvez consulter son site Internet, ou encore communiquer avec la direction de l'AETMIS.

Adresse postale : 2021, avenue Union, bureau 1040
Montréal (Québec) H3A 2S9
Internet : www.aetmis.gouv.qc.ca
Courriel : aetmis@aetmis.gouv.qc.ca
Téléphone : (514) 873-2563
Télécopieur : (514) 873-1369